

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DS MEDICAMENTO, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Áustria	Losec 10mg – Kapseln	10 mg	Cápsula	Via oral	NA
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Áustria	Losec 20mg – Kapseln	20 mg	Cápsula	Via oral	NA
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Áustria	Losec 40 mg - Trochenstempel mit Lösungsmittel	40 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa	40 mg
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec 40mg Forte, harde maagsapresistente capsules	40 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec 40 mg, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec-Mups 10mg, 10 mg, maagsapresistente tabletten	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec-Mups 20mg, 20 mg, maagsapresistente tabletten	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec-Mups 40mg, 40 mg, maagsapresistente tabletten	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Omeprazole AstraZeneca 20mg, harde maagsapresistente capsules	20 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Omeprazole AstraZeneca 40mg Forte, harde maagsapresistente capsules	40 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Omeprazole AstraZeneca 40mg, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Logastric 10mg, maagsapresistente capsules	10 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Logastric 20mg, maagsapresistente capsules	20 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Logastric 40mg Forte, maagsapresistente capsules	40 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Logastric-Mups 40mg, 40 mg, maagsapresistente tabletten	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Chipre	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Suécia	Losec Mups	10mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Chipre	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Suécia	Losec Mups	20mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
República Checa	AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park ,SK10 2NA Macclesfield, Cheshire, Reino Unido	LOSEC 20 mg	20 mg	Gastro-resistant capsule,hard	Via oral	NA
República Checa	AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park ,SK10 2NA Macclesfield, Cheshire, Reino Unido	LOSEC 40 mg	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	NA
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dinamarca	Losec	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Losec	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Losec	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Losec	40 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa	40 mg
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Losec	40 mg/ml	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Estónia	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Suécia	Losec MUPS	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Estónia	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Suécia	Losec 40 MG	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Losec Mups 10 mg enterotabletti	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Losec Mups 20 mg enterotabletti	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Losec Mups 40 mg enterotabletti	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cedex França	MOPRAL® 20 mg microgranules gastroresistants en gélule	20 mg	Cápsula	Via oral	NA
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cedex França	MOPRAL® 10 mg microgranules gastroresistants en gélule	10 mg	Cápsula	Via oral	NA
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cedex França	ZOLTUM® 20 mg microgranules gastroresistants en gélule	20 mg	Cápsula	Via oral	NA
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cedex França	ZOLTUM® 10 mg microgranules gastroresistants en gélule	10 mg	Cápsula	Via oral	NA
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cedex França	MOPRAL 40 mg, lyophilisat pour perfusion (IV).	40 mg	Liofilizado para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Alemanha	Antra pro infusione	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Alemanha	Antra MUPS 10 mg	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Alemanha	Antra MUPS 20 mg	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Alemanha	Antra MUPS 40 mg	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec [®] , Γαστροανθεκτικό καψάκιο σκληρό 10 mg/CAP	10 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec [®] , Γαστροανθεκτικό καψάκιο σκληρό 20 mg/CAP	20 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec [®] , Γαστροανθεκτικό καψάκιο σκληρό 40 mg/CAP	40 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec MUPS [®] , Γαστροανθεκτικό δισκίο 10 mg/TAB	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec MUPS [®] , Γαστροανθεκτικό δισκίο 20 mg/TAB	20 m	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec MUPS [®] , Γαστροανθεκτικό δισκίο 40 mg/TAB	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec [®] , Ενέσιμο λυόφιλο 40 mg/VIAL	40 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa	40 mg
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Grécia	Losec [®] , Ενέσιμο λυόφιλο για ενδοφλέβια έγχυση 40 mg/VIAL	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Hungria	AstraZeneca Kft. H-2045 Törökbálint, Park u. 3. Hungria	Losec 10 mg kapszula	10 mg	Cápsula	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Hungria	AstraZeneca Kft. H-2045 Törökbálint, Park u. 3. Hungria	Losec 20 mg kapszulaz	20 mg	Cápsula	Via oral	NA
Hungria	AstraZeneca Kft. H-2045 Törökbálint, Park u. 3. Hungria	Losec 40 mg por infúzióhoz	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Losec	10 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral	NA
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Losec	20 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral	NA
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Losec	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec MUPS Tablets 10mg	10mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral	NA
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec MUPS Tablets 20mg	20mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec MUPS Tablets 40mg	40mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec Losec 40mg Pó para solução para perfusão	40mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec IV 40mg Pó e solvente para solução injectável	40mg	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa	40 mg
Itália	AstraZeneca S.p.A. Via F. Sforza Palazzo Volta 20080 Basiglio (MI) Itália	Antra 10 mg capsule rigide a rilascio modificato	10 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	AstraZeneca S.p.A. Via F. Sforza Palazzo Volta 20080 Basiglio (MI) Itália	Antra 20 mg capsule rigide a rilascio modificato	20 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	AstraZeneca S.p.A. Via F. Sforza Palazzo Volta 20080 Basiglio (MI) Itália	Antra 40 mg capsule rigide a rilascio modificato	40 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Itália	AstraZeneca S.p.A. Via F. Sforza Palazzo Volta 20080 Basiglio (MI) Itália	Antra 40 mg polvere per soluzione per infusione	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Itália	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Losec 10 mg capsule rigide a rilascio modificato	10 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Losec 20 mg capsule rigide a rilascio modificato	20 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Losec 40 mg capsule rigide a rilascio modificato	40 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Losec 40 mg polvere per soluzione per infusione	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Itália	Bracco S.p.A. Via E. Folli 50 20134 Milano Itália	Mepral 10 mg capsule rigide a rilascio modificato	10 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	Bracco S.p.A. Via E. Folli 50 20134 Milano Itália	Mepral 20 mg capsule rigide a rilascio modificato	20 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Itália	Bracco S.p.A. Via E. Folli 50 20134 Milano Itália	Mepral 40 mg capsule rigide a rilascio modificato	40 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	Bracco S.p.A. Via E. Folli 50 20134 Milano Itália	Mepral 40 mg polvere per soluzione per infusione	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Itália	Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. Via Lungo l'Ema 7 50015 Bagno a Ripoli (FI) Itália	Omeprazen 10 mg capsule rigide a rilascio modificato	10 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. Via Lungo l'Ema 7 50015 Bagno a Ripoli (FI) Itália	Omeprazen 20 mg capsule rigide a rilascio modificato	20 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. Via Lungo l'Ema 7 50015 Bagno a Ripoli (FI) Itália	Omeprazen 40 mg capsule rigide a rilascio modificato	40 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	NA
Itália	Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. Via Lungo l'Ema 7 50015 Bagno a Ripoli (FI) Itália	Omeprazen 40 mg polvere per soluzione per infusione	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Letónia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Losec 40 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec Forte Gelules 40mg	40 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec poudre pour perfusion 40 mg	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec-Mups 10mg	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec-Mups 20mg	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussels Bélgica	Losec-Mups 40mg	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Malta	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec MUPS Tablets 10mg	10mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Malta	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec MUPS Tablets 20mg	20mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec 10	10 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec 20	20 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec 40	40 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec	40 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa	40 mg
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec Infuus	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec MUPS 10	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec MUPS 20	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Holanda	AstraZeneca BV Postbus 599 2700 AN, Zoetermeer Holanda	Losec MUPS 40	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Noruega	AstraZeneca AS, Postboks 200 Vinderen, 0319 OSLO Noruega	Losec [®] MUPS [®]	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Noruega	AstraZeneca AS, Postboks 200 Vinderen, 0319 OSLO Noruega	Losec [®] MUPS [®]	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Noruega	AstraZeneca AS, Postboks 200 Vinderen, 0319 OSLO Noruega	Losec [®]	40mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Polónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec 10	10mg	Cápsula	Via oral	NA
Polónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec	20mg	Cápsula	Via oral	NA
Polónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec	40mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Losec	20 mg	Cápsula gastroresistente	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Losec	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Losec	40 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa	40 mg
Roménia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Suécia	Losec MUPS 10 mg coprimate filmate gastroresistente	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Roménia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Suécia	Losec MUPS 20 mg comprimato filmate gastroresistente	20mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Roménia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Suécia	Losec 40mg liofilizat pentru solutie perfuzabila	40mg	Liofilizado para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Eslováquia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Suécia	Losec®	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Espanha	Laboratorio Tau, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espanha	LOSEC infusión i.v.	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Espanha	Laboratorio Tau, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espanha	LOSEC cápsulas 20 mg	20 mg	Cápsula	Via oral	NA
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec	10 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec	20 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec	40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral	NA
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec	40 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa	40 mg
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suécia	Losec	40 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec MUPS Tablets 10mg	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral	NA

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec MUPS Tablets 20mg	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral	NA
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec MUPS Tablets 40mg	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral	NA
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec Capsules 10mg	10mg	Cápsula	Via oral	NA
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec Capsules 20mg	20mg	Cápsula	Via oral	NA
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec Capsules 40mg	40mg	Cápsula	Via oral	NA
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec Infusion 40mg	40mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	40 mg
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU Reino Unido	Losec IV Injection 40mg	40mg	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa	40 mg

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO LOSEC E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

O Losec (omeprazol) foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos RCM, tendo sido iniciado um procedimento de consulta com o objectivo de resolver divergências e harmonizar os RCM autorizados a nível nacional na Europa. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) aproveitou também a oportunidade para harmonizar o Módulo 3. O âmbito do procedimento de consulta incluiu todas as licenças dos medicamentos, sujeitos a receita médica ou não (medicamentos de venda livre). Actualmente, existem 4 formulações diferentes do Losec à venda no mercado: comprimidos gastrorresistentes, cápsulas, pó para solução para perfusão e pó para solução injectável. A forma MUPS (*multiple unit pellet system* – sistema de péletes de unidades múltiplas) de Losec comprimidos está também disponível como medicamento de venda livre. O Titular da AIM propôs cinco RCM diferentes: um primeiro para as cápsulas de 10 mg, 20 mg e 40 mg; um segundo para os comprimidos de 10 mg, 20 mg e 40 mg, um terceiro para o pó para perfusão 40 mg, um quarto para o pó para solução injectável 40 mg e um quinto para os comprimidos de 10 mg e 20 mg de venda livre. Com esta proposta, os comprimidos e as cápsulas sujeitos a receita médica terão as mesmas indicações para todas as dosagens (foi demonstrada a bioequivalência entre os comprimidos e as cápsulas da mesma dosagem), tal como as soluções para perfusão e para injectável. O RCM do medicamento de venda livre divergirá sobretudo a nível das secções de indicações, posologia e advertências.

O omeprazol é um benzimidazol substituído pertencente ao grupo farmacoterapêutico dos inibidores da bomba de protões (IBP). É administrado como um pró-fármaco e, de forma específica e proporcional à dose, inibe a H⁺/K⁺-ATPase gástrica (bomba de protões) e, conseqüentemente, inibe a transferência de iões H⁺ para o lúmen gástrico, os quais são responsáveis pela secreção ácida nas células parietais do estômago.

APRESENTAÇÕES SUJEITAS A RECEITA MÉDICA

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas em adultos - cápsulas e comprimidos

O CHMP avaliou a proposta do Titular da AIM, tendo em conta os actuais RCM nacionais e conhecimentos científicos e discutiu as indicações para cada patologia individual. Procedeu-se também à discussão e justificação do uso profiláctico do Losec, diferente das indicações do tratamento.

a) “Tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico (DRGE)”

O Titular da AIM propôs que as úlceras duodenais e as úlceras gástricas fossem apresentadas em indicações individuais, separadas da indicação de DRGE. Ainda que a definição do que constitui uma típica doença de refluxo possa variar, a DRGE aplica-se, em termos gerais, aos doentes com sintomas sugestivos de refluxo ou complicações do mesmo, mas não necessariamente com inflamação esofágica. A azia e a regurgitação são os sintomas principais associados à DRGE. As mais recentes normas orientadoras incluem os sintomas como o elemento mais importante para o diagnóstico da DRGE. O tratamento mais habitual e eficaz da esofagite péptica ou DRGE sintomática consiste em reduzir a secreção ácida gástrica com antagonistas dos receptores H₂ ou um IBP e, conseqüentemente, o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

b) “Tratamento da esofagite de refluxo” e “Controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada”

A esofagite de refluxo resulta da combinação entre o refluxo gastroesofágico excessivo de suco gástrico e uma eliminação esofágica insuficiente do produto desse refluxo. A probabilidade de desenvolvimento de sintomas de refluxo ou lesão epitelial esofágica depende de uma anomalia quantitativa no que se refere ao número de episódios de refluxo e/ou exposição do esófago ao ácido. O tratamento da esofagite de refluxo inclui a redução de ácido e, actualmente, os IBP constituem o

tratamento mais eficaz da esofagite de refluxo. Por conseguinte, o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

c) *“Tratamento das úlceras duodenais” e “Prevenção da recidiva das úlceras duodenais”*

A indicação relativa a úlceras sem infecção por *H. pylori* foi separada da indicação com infecção concomitante pelo *H. pylori*. Quanto à prevenção da recidiva das úlceras duodenais sem infecção por *H. pylori*, a literatura disponível foi revista. É nas chamadas “úlceras idiopáticas” que as indicações de prevenção da recidiva das úlceras duodenais e gástricas sem infecção por *H. pylori* são consideradas adequadas. Uma vez que essas úlceras são difíceis de tratar e estão associadas a complicações mais frequentes e mais graves, a prevenção da recidiva constitui uma medida razoável. O CHMP considerou que a prevenção da recidiva das úlceras duodenais sem infecção por *H. pylori* está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas.

d) *“Tratamento das úlceras gástricas” e “Prevenção da recidiva das úlceras gástricas”*

As indicações de úlcera gástrica foram distinguidas das indicações de úlcera duodenal, bem como das úlceras relacionadas com os AINE e com infecção por *H. pylori*. As úlceras gástricas nos doentes idosos podem situar-se numa posição mais proximal no estômago do que nos doentes mais jovens. É frequente as úlceras gástricas proximais serem grandes, tendem a cicatrizar de forma lenta e apresentam uma maior predisposição para a recorrência. Tais úlceras estão igualmente associadas a uma elevada frequência de complicações potencialmente fatais. Por conseguinte, a prevenção da recidiva das úlceras gástricas constitui uma medida razoável. O CHMP constatou que a prevenção da recidiva das úlceras gástricas sem infecção por *H. pylori* está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas.

e) *“Tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE” e “Prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE nos doentes em risco”*

Relativamente à prevenção das úlceras gástricas, úlceras duodenais ou erosões gastroduodenais associadas aos medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) em doentes em risco, a prevenção da formação de úlceras em utilizadores de AINE em risco constitui uma medida razoável, considerando a incidência elevada e crescente. Actualmente, a prevenção das úlceras é iniciada com regularidade num número considerável de doentes que utilizam AINE, tendo sido demonstrada a eficácia superior dos IBP relativamente aos antagonistas dos receptores H₂ na cicatrização das úlceras gastroduodenais associadas aos AINE, quando a toma dos AINE não pode ser suspensa. Os IBP são igualmente eficazes na prevenção primária das úlceras associadas aos AINE. O CHMP constatou que a prevenção das úlceras associadas aos AINE está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas. Contudo, as erosões e úlceras pépticas são entidades clínicas diferentes. As úlceras pépticas estão associadas a um risco acrescido de complicações do tracto gastrointestinal superior, como hemorragias, mas o mesmo pode não ser verdade para as erosões superficiais habitualmente observadas durante o tratamento com AINE. O CHMP considerou que os dados disponíveis não permitem chegar a conclusões quanto à possibilidade de os doentes apenas com erosões beneficiarem do tratamento com IBP. Deste modo, a menção de erosões foi eliminada da indicação.

f) *“Em associação com antibióticos adequados, erradicação do Helicobacter pylori (H. pylori) na doença da úlcera péptica”*

O CHMP considerou que, de acordo com praticamente todas as directrizes existentes, todos os doentes com erosões ou úlceras associadas à infecção pelo *H. pylori* devem ser submetidos a terapêutica para erradicação daquele microorganismo. Esta recomendação baseia-se em dados incontestáveis que mostram que a cura das infecções pelo *H. pylori* reduz a recorrência de úlceras e complicações como hemorragias. A Secção 4.2 apresenta informações adicionais sobre as associações de antibióticos recomendadas. O CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

g) *Dispepsia relacionada com a acidez*

O CHMP teve em linha de conta que a azia não foi incluída na definição de dispepsia acordada por um comité internacional de investigadores clínicos (Comité Roma III). Além disso, os antagonistas dos receptores H₂ têm um efeito mais imediato. Com base nas normas orientadoras europeias e na

literatura, e devido à falta de estudos conclusivos relevantes para esta indicação, esta última e a posologia associada foram removidas do RCM harmonizado proposto.

h) “Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison”

A indicação para o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison já se encontra harmonizada na UE e o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

i) Doentes considerados em situação de risco de aspiração do conteúdo gástrico durante uma anestesia geral/profilaxia da aspiração ácida

O CHMP considerou que esta indicação é semelhante à pneumonia química (causada, entre outros factores, pela aspiração do ácido gástrico). De um modo geral, esta indicação não é aceite e não se defende a utilização de IBP no tratamento da pneumonia química nas diversas directrizes relativas ao tratamento/prevenção desta pneumonia. Os dados submetidos pelo Titular da AIM não fundamentaram de forma suficiente a indicação reivindicada e, ainda que não tenham emergido destes estudos preocupações de segurança inesperadas ou novas, o CHMP considerou a indicação inaceitável devido ao facto de a eficácia não ter sido demonstrada. A indicação e a posologia associada foram removidas do RCM harmonizado.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas em doentes pediátricos - cápsulas e comprimidos

Em consonância com o resultado da avaliação de partilha de informações na UE relativa a dados pediátricos, o CHMP fixou as seguintes indicações para doentes pediátricos:

Em crianças com idade superior a 1 ano e peso ≥ 10 kg

- *Tratamento da esofagite de refluxo*
- *Tratamento sintomático da azia e da regurgitação ácida na doença de refluxo gastroesofágico*

Em crianças e adolescentes com idade superior a 4 anos

- *Em associação com antibióticos no tratamento da úlcera duodenal causada pelo *H. pylori**

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas em adultos – pó para injectável e pó para perfusão

As indicações intravenosas já se encontravam em grande medida harmonizadas. Depois de discutir os diversos textos existentes nos RCM nacionais e de registar que é limitada a experiência com a utilização de formulações intravenosas do Losec em doentes pediátricos, o CHMP adoptou as seguintes indicações harmonizadas em adultos para o Losec por via intravenosa, como uma alternativa à terapêutica oral:

- *Tratamento das úlceras duodenais*
- *Prevenção da recidiva das úlceras duodenais*
- *Tratamento das úlceras gástricas*
- *Prevenção da recidiva das úlceras gástricas*
- *Em associação com antibióticos adequados, erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na doença da úlcera péptica*
- *Tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE*
- *Prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE em doentes em risco*
- *Tratamento da esofagite de refluxo*
- *Controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada*
- *Tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico*
- *Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison*

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Relativamente ao modo de administração das cápsulas e comprimidos, no que se refere aos doentes com dificuldades de deglutição, o CHMP concordou que a cápsula pode ser aberta e o conteúdo engolido, com base em estudos tanto *in vivo* (bioequivalência), como *in vitro* sobre a ingestão das

formas farmacêuticas orais em comprimidos/granulado dispersos/em suspensão. Como alternativa, os doentes podem chupar a cápsula e engolir os péletes com água. O CHMP concordou que os dados disponíveis relativos à administração do comprimido MUPS imediatamente após um pequeno-almoço com elevado teor de gorduras revelam um atraso e uma diminuição da absorção do omeprazol. Apesar de não ser provável que tenha alguma relevância clínica, esta interacção com alimentos fundamenta a recomendação de que o Losec deve, de preferência, ser tomado sem alimentos.

Posologia para adultos: cápsula e comprimido

Para o tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico, a dose recomendada é de 20 mg por dia. Os doentes podem responder de forma adequada a 10 mg por dia e, por conseguinte, deve ponderar-se um ajuste de dose individual. Caso não se obtenha um controlo dos sintomas após quatro semanas de tratamento com 20 mg por dia, recomenda-se investigação adicional.

Para o tratamento da esofagite de refluxo, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Nos doentes com esofagite grave, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de oito semanas. Para o controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada, a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras duodenais, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de duas semanas. Nos doentes com úlcera duodenal com resposta reduzida, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de quatro semanas. Para a prevenção da recidiva da úlcera duodenal nos doentes sem infecção por *H. pylori* ou quando não é possível a erradicação do *H. pylori*, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras gástricas, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Nos doentes com úlcera gástrica com resposta reduzida, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de oito semanas. Para a prevenção da recidiva nos doentes com úlcera gástrica com resposta reduzida, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Para a prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE nos doentes em risco (idade > 60, história prévia de úlceras gástricas e duodenais ou hemorragias do tracto gastrointestinal superior), a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Quanto à erradicação do *H. pylori* na doença da úlcera péptica, são propostas diversas terapêuticas de regime triplo (Losec mais dois antibióticos). Estas baseiam-se em dados comprovados e, actualmente, foram confirmadas como as associações mais eficazes, que se destinam a permitir alternativas de tratamento de acordo com a prática clínica e as necessidades locais. A selecção de antibióticos deve ter em conta a tolerância farmacológica individual do doente e deve ser levada a cabo de acordo com os padrões de resistência e normas orientadoras de tratamento nacionais, regionais e locais. O CHMP considerou que as terapêuticas duplas são menos eficazes do que as terapêuticas triplas, embora possam ser tidas em conta nos casos em que a hipersensibilidade conhecida impede o uso de qualquer associação tripla.

Para o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison, a dose deve ser ajustada individualmente e o tratamento mantido enquanto for clinicamente indicado. A dose inicial recomendada é de 60 mg por dia. Todos os doentes com doença grave e resposta inadequada a outras terapêuticas foram controlados de forma eficaz e mais de 90 % dos doentes foram mantidos com doses de 20-120 mg diariamente. Quando excede 80 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes ao dia.

Posologia pediátrica: cápsula e comprimido

O CHMP chegou a um acordo quanto às recomendações específicas de dosagem e duração do tratamento para cada indicação individual para doentes pediátricos, tendo em conta o peso e a idade dos doentes (≥ 1 ano de idade, ≥ 2 anos de idade e crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade). No caso das crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade tratados devido a úlceras duodenais causadas pelo *H. pylori*, a selecção da terapêutica de associação adequada deve ter em conta as directrizes oficiais a nível nacional, regional e local em termos de resistência bacteriana, duração do tratamento e utilização adequada de agentes antibacterianos.

Pó para perfusão e pó para injectável

O CHMP considerou que as formulações intravenosas constituem alternativas à terapêutica oral nos doentes adultos nos quais a utilização de medicamentos orais não é adequada. Na maior parte das indicações, é aconselhável uma dose diária de 40 mg ainda que, nos doentes com síndrome de Zollinger-Ellison, a dose inicial recomendada seja de 60 mg por dia. O RCM também inclui directrizes relativas aos ajustes de dose e conselhos práticos acerca da administração das formulações. A experiência com o uso de formulações intravenosas do Losec nos doentes pediátricos é limitada. Porém, não estão previstos problemas específicos de segurança.

Populações especiais: todas as formulações

Quanto às populações especiais, não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal, na medida em que o omeprazol é praticamente todo metabolizado pelo CYP450. Como tal, a insuficiência renal não influencia a farmacocinética. Porém, nos doentes com insuficiência hepática, pode ser suficiente uma dose diária de 10 a 20 mg. Nos idosos (> 65 anos de idade), não é necessário qualquer ajuste de dose.

Secção 4.3 - Contra-indicações

Foi referido que o omeprazol interage com alguns medicamentos anti-retrovirais. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com o omeprazol pode afectar a absorção, ao passo que outros mecanismos possíveis de interacção ocorrem via CYP2C19. Por conseguinte, o RCM refere que a administração concomitante do atazanavir e do nelfinavir com os inibidores da bomba de prótons não é recomendada e que, no caso de a administração concomitante ser considerada inevitável, é aconselhável uma monitorização clínica apertada, juntamente com um aumento da dose do medicamento anti-retroviral, na medida em que os níveis plasmáticos do nelfinavir e do atazanavir diminuem na administração concomitante com o omeprazol. A administração concomitante do nelfinavir está contra-indicada, a administração concomitante do atazanavir não é recomendada.

Ainda que os dados da literatura apontem fortemente para a inexistência de reactividade cruzada entre os diversos benzimidazóis substituídos, existem dados que apontam para uma suspeita de reactividade cruzada. Devido ao elevado risco potencial para os doentes, o CHMP adoptou uma declaração que contra-indica a utilização nos doentes com hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou qualquer um dos excipientes.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Foi incluída no RCM uma advertência de que a possível infecção por *H. pylori* deve ser determinada antes do tratamento. De acordo com a prática actual, deixou de ser necessário o uso de endoscopia e/ou raios X em casos de úlceras relacionadas com a acidez e, por este motivo, estas técnicas são omitidas. Foi introduzida uma declaração acerca do potencial aumento ou diminuição da absorção de substâncias activas com uma absorção dependente do pH gástrico, devido a uma redução da acidez intragástrica. O RCM também refere que o perfil de benefício-risco do tratamento com o omeprazol num quadro de manutenção deve ser continuamente reavaliado e que os doentes devem ser mantidos sob vigilância regular, sobretudo quando o período de tratamento exceder um ano.

O CHMP considerou que deve ser referido no RCM o aumento da ocorrência de infecções gastrointestinais bacterianas devido a uma diminuição da acidez gástrica. A *Salmonella* e a *Campylobacter* são mencionadas; porém, foi retirada a referência às infecções por *C. difficile*, dado

que os dados disponíveis não estabelecem uma possível relação causal entre a infecção por *C. difficile* e a utilização de IBP.

O CHMP considerou que a inibição ácida prolongada pelos IBP pode promover a má absorção da vitamina B12 e introduziu uma advertência, onde declara que o omeprazol pode reduzir a absorção da vitamina B12 e que este facto deve ser tido em conta nos doentes submetidos a uma terapêutica a longo prazo.

O CHMP avaliou a potencial interacção omeprazol-clopidogrel e considerou ser necessário introduzir uma advertência, dada a potencial gravidade das reacções adversas observadas. Após consulta do subgrupo Cardiovascular do Grupo de Trabalho “Eficácia”, o CHMP confirmou que se observa uma interacção farmacocinética e farmacodinâmica entre os inibidores do CYP2C19 e o clopidogrel, apesar de não ser clara a implicação clínica deste achado. Por conseguinte, o RCM refere que o omeprazol é um inibidor do CYP2C19 e que foram apresentados dados inconsistentes decorrentes de estudos de observação e estudos clínicos sobre as implicações clínicas da interacção farmacocinética/farmacodinâmica em termos de principais eventos cardiovasculares. Como tal, é desencorajada a utilização concomitante do omeprazol e do clopidogrel.

Secção 4.5 – Interacções medicamentosas e outras formas de interacção – todas as formulações

Esta secção foi reescrita de acordo com um estilo mais fácil para o leitor, agrupando as possíveis interacções, aumentando a visibilidade das consequências clínicas mais graves e indicando a grandeza dos efeitos das interacções. Foi retida a interacção com o tacrolímus e a fenitoína e a monitorização é recomendada, mas uma interacção com o metotrexato não foi considerada comprovada. É de evitar uma utilização concomitante com o posaconazol e o erlotinib.

Secção 4.6: Gravidez e aleitamento – todas as formulações

O CHMP considerou que existem informações suficientes acerca da experiência em seres humanos que tornam possível afirmar que a excreção do omeprazol no leite materno é reduzida e que é improvável que influencie o bebé. Os dados de estudos epidemiológicos sobre a utilização do Losec durante a gravidez apontam para a inexistência de efeitos adversos, tendo o CHMP considerado que o omeprazol pode ser utilizado durante a gravidez.

Secção 4.7: Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas – todas as formulações

O CHMP constatou que, ainda que não seja provável que o Losec afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, observou-se a ocorrência de tonturas e perturbações visuais com o uso do Losec, tendo declarado que os doentes que apresentam reacções farmacológicas adversas não devem conduzir nem utilizar máquinas.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

As reacções farmacológicas adversas identificadas ou suspeitas são enumeradas nesta secção. Nenhuma foi considerada como estando relacionada com a dose e são classificadas em função da frequência. O RCM indica que, no caso das formulações em comprimidos e cápsulas, a experiência em matéria de segurança relativa aos ensaios clínicos revela que o perfil de eventos adversos nas crianças até aos 16 anos de idade é, de um modo geral, idêntico ao dos adultos, no tratamento tanto a curto como a longo prazo, e que não existem dados de longo prazo sobre os efeitos a nível da puberdade e do crescimento.

Secção 4.9 – Sobredosagem

Não foram recebidas notificações relativas a eventos graves após a sobredosagem com o omeprazol e, como tal, não é necessário, nem se recomenda qualquer tratamento específico. A declaração “tratamento sintomático” proporciona alguma orientação ao médico sobre o que fazer no caso de uma

sobredosagem. Foi introduzida uma declaração adicional para as formulações para perfusão e injeção onde se afirma que, com base nos ensaios clínicos, doses excessivas não conduziram a quaisquer reacções adversas relacionadas com a dose.

Secção 5.1: Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP discutiu a associação do omeprazol com a ocorrência de fractura óssea/fractura da anca nos idosos, sobretudo na população afectada por osteoporose. O CHMP considerou que as informações actualmente disponíveis não são suficientes para uma advertência no RCM. Porém, devido às questões levantadas, será avaliado o resultado do estudo epidemiológico proposto pelo Titular da AIM sobre o risco de quedas e fracturas com o intuito de determinar as implicações para o RCM do Losec.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O CHMP teve em conta dados que mostram que o omeprazol não aumenta a incidência nem a gravidade dos efeitos secundários na população com capacidade reduzida de metabolização e considerou que, ainda que os indivíduos com capacidade reduzida de metabolização apresentem uma AUC média 5 a 10 vezes mais alta do que os indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional, não existem provas de que os doentes que são metabolizadores fracos do CYP2C19 estejam numa situação de risco aumentado quando tratados com o omeprazol segundo as doses recomendadas.

APRESENTAÇÕES DE VENDA LIVRE: LOSEC 10 E 20 MG COMPRIMIDOS (NÃO SUJEITAS A RECEITA MÉDICA)

O tratamento inicial da DRGE é assegurado por uma abordagem baseada nos sintomas; pode utilizar-se um ensaio empírico da supressão ácida. Os sintomas que respondem de forma adequada a um supressor ácido e que reaparecem após a suspensão do tratamento permitem um diagnóstico de DRGE. O CHMP considerou que as informações científicas disponíveis demonstram de forma suficiente a eficácia do omeprazol no tratamento da azia e refluxo ácido, bem como a sua superioridade em relação ao placebo, especialmente na utilização a curto prazo de 20 mg por dia da apresentação de venda livre. Do mesmo modo, o CHMP considerou que existem provas suficientes, decorrentes da literatura e da experiência pós-comercialização a longo prazo, que demonstram que o omeprazol 20 mg por dia constitui uma dosagem segura ao longo de 14 dias. O estatuto legal do Losec como “medicamento não sujeito a receita médica” foi considerado como estando em conformidade com a norma orientadora da Comissão Europeia sobre a “Alteração da classificação relativa ao fornecimento de medicamentos para uso humano”. O perfil de segurança conhecido do omeprazol vem confirmar a ausência de perigo directo ou indirecto para a saúde humana, tendo sido consideradas aceitáveis as medidas de precaução que restringem a utilização a um tratamento de duas semanas. O CHMP concluiu que o omeprazol é uma medicação adequada para o alívio da azia e da regurgitação ácida no quadro da apresentação de venda livre, desde que o doente respeite a dosagem recomendada e a utilização correcta indicadas pelo RCM e Folheto Informativo.

Harmonização do RCM e FI para o medicamento de venda livre

De um modo geral, o RCM e o FI da apresentação de venda livre do Losec estão em consonância com os referentes aos medicamentos sujeitos a receita médica. No caso da Secção 4.1, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

“Os comprimidos gastrorresistentes do Losec estão indicados no tratamento dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) em adultos”

O CHMP constatou que os dados do estudo revelaram que a dose de 20 mg uma vez por dia causa uma inibição mais acentuada e consistente do que as doses mais baixas e, por conseguinte, fixou uma dose diária máxima de 20 mg. A automedicação deve ser limitada a um período máximo de 14 dias e os doentes devem ser informados da necessidade de consultarem um médico se os sintomas persistirem. Os doentes com insuficiência hepática devem ser observados por um médico antes de

tomarem o Losec. O alívio dos sintomas após o início do tratamento com IBP pode levar algum tempo. Por conseguinte, foi acrescentada uma declaração que informa os doentes de que podem ser necessários 2 a 3 dias antes de se constatar uma melhoria dos sintomas. Em conformidade com a indicação, este medicamento não deve ser utilizado em crianças.

Foram inseridas informações sobre a necessidade de supervisão regular quando se excede um período de tratamento de um ano, sendo que os doentes com sintomas de indigestão ou azia recorrentes a longo prazo devem consultar o seu médico a intervalos regulares, especialmente os doentes com mais de 55 anos, na medida em que o aumento da idade é um factor de risco para o desenvolvimento de perturbações gástricas. Os doentes são também instruídos no sentido de consultarem um médico se tiverem uma úlcera gástrica prévia ou se tiverem sido anteriormente submetidos a cirurgia gastrointestinal, no caso de icterícia, insuficiência hepática ou doença hepática ou se estiverem a receber tratamento sintomático contínuo para a indigestão ou azia durante quatro ou mais semanas. É também referido que os doentes não devem tomar o omeprazol como medicação preventiva. Quanto à interacção com o clopidogrel, em conformidade com a recomendação relativa aos medicamentos sujeitos a receita médica, os doentes devem informar o seu médico ou farmacêutico se estiverem a tomar clopidogrel.

QUALIDADE – MÓDULO 3

O Titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de Qualidade. As harmonizações propostas referem-se sobretudo ao medicamento, tendo o Titular da AIM fornecido informações satisfatórias sobre o aspecto, polimorfismos, especificações e estabilidade das substâncias activas dos fármacos (omeprazol-magnésio para os comprimidos MUPS, omeprazol para as cápsulas e omeprazol sódico para as formulações por via injectável e perfusão). Foram igualmente fornecidas informações adequadas sobre o medicamento e o aspecto físico, o fabrico, a especificação, a estabilidade, o prazo de validade e a conservação foram pontos cobertos. Contudo, foram solicitados alguns esclarecimentos, especialmente no que se refere às secções Fabrico, Controlo da substância activa, Sistema de fecho do recipiente e Estabilidade, relativas a todas as formulações. Com base na revisão dos dados e tendo em conta os compromissos assumidos pelo Titular da AIM quanto à apresentação de uma actualização do Módulo 3 em Maio de 2010, o CHMP adoptou um Módulo 3 harmonizado.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do Titular da AIM e após as discussões do comité, o CHMP adoptou conjuntos harmonizados de documentos de Informação sobre o Medicamento relativos às diferentes apresentações do Losec e nomes associados, tendo em conta as formas farmacêuticas e fazendo uma distinção entre as apresentações sujeitas a receita médica e as apresentações de venda livre. Mais especificamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas. Também se adoptou um Módulo 3 harmonizado. Os compromissos feitos pelo Titular da AIM foram acordados, conforme enumerado na carta de compromisso datada de 14 de Dezembro de 2009. Com base no que foi previamente referido, o CHMP considera que o perfil de benefício/risco do Losec é favorável e que os documentos de Informação sobre o Medicamento harmonizados podem ser aprovados.

Considerando que,

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Losec e nomes associados (ver Anexo I). As condições das Autorizações de Introdução no Mercado são descritas no Anexo IV.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: Esta versão do RCM, Rotulagem e Folheto Informativo é a versão válida na altura da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes de cada Estado Membro em ligação com o Estado Membro de Referência actualizarão conforme necessário a informação do produto. Como tal, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não necessariamente representar o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Para medicamentos sujeitos a receita médica

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg: Cada cápsula contém 10 mg de omeprazol.
20 mg: Cada cápsula contém 20 mg de omeprazol.
40 mg: Cada cápsula contém 40 mg de omeprazol.

Excipiente:

10 mg: Cada cápsula contém 4 mg de lactose.
20 mg: Cada cápsula contém 8 mg de lactose.
40 mg: Cada cápsula contém 9 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula, dura (cápsula).

10 mg: cápsulas de gelatina dura com corpo opaco cor-de-rosa, com a impressão “10”, e uma cabeça opaca cor-de-rosa com a impressão “A/OS”, contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

20 mg: cápsulas de gelatina dura com corpo opaco cor-de-rosa, com a impressão “20”, e uma cabeça opaca castanho avermelhado com a impressão “A/OM”, contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

40 mg: cápsulas de gelatina dura com corpo opaco castanho avermelhado, com a impressão “40”, e uma cabeça opaca castanho avermelhado com a impressão “A/OL”, contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Losec cápsulas está indicado para:

Adultos

- Tratamento de úlceras duodenais
- Prevenção da recidiva de úlceras duodenais
- Tratamento de úlceras gástricas
- Prevenção da recidiva de úlceras gástricas
- Em combinação com antibióticos adequados, para erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) associado a úlcera péptica
- Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco

- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento de manutenção em doentes após cura da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison.

Uso pediátrico

Crianças com mais de 1 ano de idade e ≥ 10 kg

- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença de refluxo gastro-esofágico

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

- Em combinação com antibióticos no tratamento da úlcera duodenal causada por *H. pylori*.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia em adultos

Tratamento de úlceras duodenais

A dose recomendada em doentes com uma úlcera duodenal activa é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de duas semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de duas semanas de tratamento. Em doentes com úlcera duodenal com fraca resposta, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de quatro semanas.

Prevenção da recidiva de úlceras duodenais

Para a prevenção da recidiva da úlcera duodenal em doentes negativos para o *H. pylori*, ou quando a erradicação do *H. pylori* não seja possível, a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Em alguns doentes uma dose diária de 10 mg pode ser suficiente. Em caso de insucesso terapêutico, a dose pode ser aumentada para 40 mg.

Tratamento de úlceras gástricas

A dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento. Em doentes com úlcera gástrica com fraca resposta, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de oito semanas.

Prevenção de recidivas de úlceras gástricas

Para a prevenção de recidivas em doentes com úlcera gástrica com fraca resposta a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Se necessário a dose pode ser aumentada para Losec 40 mg uma vez por dia.

*Erradicação de *H. pylori* na úlcera péptica*

Para a erradicação de *H. pylori* a selecção de antibióticos deve ter em consideração a tolerância individual do doente a estes medicamentos, e deve ser realizada de acordo com os padrões de resistência e com as normas orientadoras de tratamento ao nível nacional, regional e local.

- Losec 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1,000 mg, cada um duas vezes por dia, durante uma semana, ou
- Losec 20 mg + claritromicina 250 mg (em alternativa 500 mg) + metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), cada um duas vezes por dia durante uma semana, ou
- Losec 40 mg uma vez por dia com amoxicilina 500 mg e metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), ambos três vezes por dia durante uma semana.

Em cada regime, se o doente continuar positivo para *H. pylori*, a terapêutica pode ser repetida.

Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs

Para o tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs, a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento.

Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco

Para a prevenção de úlceras gástricas, ou duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco (idade > 60, história anterior de úlceras gástricas e duodenais, história anterior de hemorragia gastrointestinal superior), a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia.

Tratamento da esofagite de refluxo

A dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento. Em doentes com esofagite grave, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de oito semanas.

Tratamento de manutenção de doentes após cura da esofagite de refluxo

Para o Tratamento de manutenção de doentes após cura da esofagite de refluxo, a dose recomendada é Losec 10 mg uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para Losec 20-40 mg uma vez por dia.

Tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico

A dose recomendada é Losec 20 mg por dia. Os doentes podem responder adequadamente a 10 mg por dia, e por isso devem ser considerados ajustes individuais da dose.

Se o controlo dos sintomas não for alcançado após quatro semanas de tratamento com Losec 20 mg por dia, recomenda-se investigação adicional.

Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

Em doentes com síndrome de Zollinger-Ellison a posologia deve ser ajustada individualmente e o tratamento continuado enquanto for clinicamente indicado. A dose inicial recomendada é Losec 60 mg por dia. Todos os doentes com doença grave e com resposta inadequada a outros tratamentos têm sido eficazmente controlados e mais de 90% dos doentes mantidos com doses de Losec de 20 - 120 mg diários. Quando a dose exceder Losec 80 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada em duas vezes por dia.

Posologia em crianças

Crianças com mais de 1 ano de idade e ≥ 10 kg

Tratamento da esofagite de refluxo

Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença de refluxo gastro-esofágico

As recomendações posológicas são as seguintes:

Idade	Peso	Posologia
≥ 1 ano de idade	10-20 kg	10 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg uma vez por dia, se necessário.
≥ 2 anos de idade	> 20 kg	20 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia, se necessário.

Esofagite de refluxo: O tempo de tratamento é 4 - 8 semanas.

Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença de refluxo gastro-esofágico: O tempo de tratamento é 2–4 semanas. Se o controlo dos sintomas não for alcançado após 2-4 semanas, o doente deve ser sujeito a uma análise adicional.

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

Tratamento da úlcera duodenal causada por H. pylori.

Ao seleccionar a terapêutica de combinação apropriada, deve considerar-se a orientação nacional, regional e local relativa à resistência bacteriana, duração do tratamento (mais frequentemente 7 dias, mas por vezes até 14 dias) e uso apropriado de medicamentos antibacterianos.

O tratamento deve ser efectuado sob supervisão de um especialista.

As recomendações posológicas são as seguintes:

Peso	Posologia
15–30 kg	Combinação com dois antibióticos: Losec 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal e claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal, são todos administrados conjuntamente duas vezes por dia durante uma semana.
31–40 kg	Combinação com dois antibióticos: Losec 20 mg, amoxicilina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal, são todos administrados duas vezes por dia durante uma semana.
> 40 kg	Combinação com dois antibióticos: Losec 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg são todos administrados duas vezes por dia durante uma semana.

Populações especiais

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Idosos (>65 anos de idade)

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

Modo de administração

É recomendável tomar as cápsulas de Losec de manhã, de preferência sem alimentos, ingeridas inteiras com meio copo de água. As cápsulas não devem ser mastigadas ou esmagadas.

Para doentes com dificuldades de deglutição e para crianças que conseguem beber ou engolir alimentos semi-sólidos

Os doentes podem abrir a cápsula e ingerir o conteúdo com meio copo de água ou após misturado com um líquido ligeiramente ácido, p.ex. sumo de fruta ou puré de maçã, ou em água não gaseificada. Os doentes devem ser avisados que a dispersão deve ser tomada de imediato (ou dentro de 30 minutos) e deve ser sempre agitada antes de beber e o resíduo lavado e ingerido com meio copo de água.

Em alternativa os doentes podem sugar o conteúdo da cápsula e engolir os grânulos (pélete medicamentoso) com meio copo de água. Os grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico não devem ser mastigados.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou a qualquer dos excipientes.

O omeprazol, como outros inibidores da bomba de protões (IBPs), não deve ser usado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (p. ex. perda de peso significativa não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematemesa ou melena) e quando se suspeita ou se está na presença de uma úlcera gástrica, deve excluir-se a possibilidade de malignidade, dado que o tratamento pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

A co-administração de atazanavir e inibidores da bomba de protões não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de protões for considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica rigorosa (p.ex. carga viral) em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; omeprazol 20 mg não deve ser excedido.

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

O omeprazol é um inibidor da CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, o potencial de interações com fármacos metabolizados por CYP2C19 deve ser considerado. Observa-se uma interacção entre o clopidogrel e o omeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deverá ser desencorajado.

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

Losec contém lactose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

O tratamento com inibidores da bomba de protões pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infecções gastrointestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter* (ver secção 5.1).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeitos do omeprazol na farmacocinética de outras substâncias activas

Substâncias activas com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica durante o tratamento com omeprazol pode aumentar ou diminuir a absorção de substâncias activas com uma absorção dependente do pH gástrico.

Nelfinavir, atazanavir

Os níveis plasmáticos de nelfinavir e atazanavir são diminuídos em caso de co-administração com omeprazol.

A administração concomitante de omeprazol com nelfinavir está contra-indicada (ver secção 4.3). A co-administração de omeprazol (40 mg uma vez por dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em cerca de 40% e a exposição média ao metabolito M8 farmacologicamente activo foi reduzida em cerca de 75-90%. A interacção pode também envolver inibição do CYP2C19.

A administração concomitante de omeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4). A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 75% da exposição ao atazanavir. Aumentar a dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A co-administração de omeprazol (20 mg uma vez por dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de aproximadamente 30% na exposição ao atazanavir em comparação com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia.

Digoxina

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg diários) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10%. A toxicidade da digoxina tem sido raramente notificada. No entanto recomenda-se precaução quando o omeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve então ser reforçada.

Clopidogrel

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

Outras substâncias activas

A absorção de posaconazol, erlotinib, cetoconazol e itraconazol é significativamente reduzida e por conseguinte a eficácia clínica pode ficar comprometida. Para o posaconazol e erlotinib o uso concomitante deve ser evitado.

Substâncias activas metabolizadas pelo CYP2C19

O omeprazol é um inibidor moderado do CYP2C19, o principal enzima metabolizador de omeprazol. Assim, o metabolismo concomitante de substâncias activas também metabolizadas pelo CYP2C19, pode ser diminuído e a exposição sistémica a estas substâncias aumentada. Exemplos de tais substâncias são R-varfarina e outros antagonistas da vitamina K, cilostazol, diazepam e fenitoína.

Cilostazol

O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a C_{max} e AUC de cilostazol em 18% e 26%, respectivamente, e um dos seus metabolitos activos em 29% e 69%, respectivamente.

Fenitoína

Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína durante as duas primeiras semanas após o início do tratamento com omeprazol e, em caso de ajuste da dose de fenitoína, deve ocorrer monitorização e ajuste adicional da dose após a suspensão do tratamento com omeprazol.

Mecanismo desconhecido

Saquinavir

A administração concomitante de omeprazol com saquinavir/ritonavir resultou em níveis plasmáticos aumentados até aproximadamente 70% para saquinavir associado a uma boa tolerabilidade em doentes infectados pelo VIH.

Tacrolimus

Tem sido relatado que a administração concomitante de omeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efectuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus, bem como da função renal (depuração da creatinina), e a dose de tacrolimus ajustada, se necessário.

Efeitos de outras substâncias activas na farmacocinética de omeprazol

Inibidores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Uma vez que o omeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, substâncias activas que inibem o CYP2C19 ou CYP3A4 (tais como claritromicina e voriconazol) podem conduzir a um aumento dos níveis séricos de omeprazol, por diminuírem a taxa de metabolismo do omeprazol. O tratamento concomitante com voriconazol resultou numa exposição a omeprazol superior ao dobro. Uma vez que, doses elevadas de omeprazol têm sido bem toleradas o ajuste da dose de omeprazol não é normalmente necessário. No entanto, deve considerar-se o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático grave e se estiver indicado um tratamento a longo prazo.

Indutores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Substâncias activas que induzem o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como rifampicina e hipericão) podem conduzir a uma diminuição dos níveis séricos de omeprazol, por aumentarem a taxa de metabolismo do omeprazol.

4.6 Gravidez e aleitamento

Resultados de três estudos epidemiológicos prospectivos (mais de 1000 eventos de exposição) indicaram não haver reacções adversas ao omeprazol na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. O omeprazol pode ser usado durante a gravidez.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer reacções adversas tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4.8). Se se sentirem afectados, os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

As seguintes reacções adversas medicamentosas foram identificadas ou alvo de suspeita no programa de ensaios clínicos com omeprazol e na pós-comercialização. Nenhuma foi relacionada com a dose. As reacções adversas listadas abaixo estão classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistemas de Órgãos (CSO). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção seguinte: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO/frequência	Reacção adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros:	Leucopenia, trombocitopenia

Muito raros:	Agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade p. ex. febre, angioedema e reacção anafiláctica /choque
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros:	Hiponatremia
Muito raros:	Hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Insónia
Raros:	Agitação, confusão, depressão
Muito raros:	Agressão, alucinações
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesia, sonolência
Raros:	Perturbações do paladar
Afecções oculares	
Raros:	Visão turva
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros:	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vómitos
Raros:	Secura da boca, estomatite, candidíase gastrintestinal
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento dos enzimas hepáticos
Raros:	Hepatite com ou sem icterícia
Muito raros:	Insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Dermatite, prurido, erupções cutâneas, urticária
Raros:	Alopécia, fotossensibilidade
Muito raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET).
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raros:	Artralgia, mialgia
Muito raros:	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	
Raros:	Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito raros:	Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Mal-estar geral, edema periférico
Raros:	Sudação aumentada (hiperidrose)

População Pediátrica

A segurança de omeprazol foi avaliada num total de 310 crianças dos 0 aos 16 anos com doença relacionada com a acidez. Existem dados de segurança a longo prazo, limitados, de 46 crianças que receberam terapêutica de manutenção com omeprazol num ensaio clínico para a esofagite erosiva grave durante até 749 dias. O perfil de acontecimentos adversos foi no geral o mesmo que nos adultos, quer no tratamento a curto prazo, quer a longo prazo. Não existem dados a longo prazo sobre os efeitos do tratamento com omeprazol na puberdade e crescimento.

4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos da sobredosagem com omeprazol no Homem é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e foram recebidos relatórios ocasionais em que as doses orais únicas atingiram até 2,400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica habitualmente recomendada). Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, diarreia e cefaleias têm sido relatados. Foram também descritos casos isolados de apatia, depressão e confusão.

Os sintomas descritos têm sido transitórios, e não foram notificadas quaisquer consequências graves. A taxa de eliminação permaneceu inalterada (cinética de primeira ordem) com o aumento das doses. O tratamento, se necessário, é sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3. Aparelho Digestivo. Antiácidos e anti-ulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de prótons.

Código ATC: A02B C01

Mecanismo de acção

O omeprazol, uma mistura racémica de dois enantiómeros, reduz a secreção ácida gástrica através dum mecanismo de acção altamente direccionado. É um inibidor específico da bomba ácida na célula parietal. Tem uma acção rápida e providencia controlo através da inibição reversível da secreção ácida gástrica com uma toma diária.

O omeprazol é uma base fraca e é concentrado e convertido na forma activa no ambiente altamente ácido dos canalículos intracelulares dentro da célula parietal, onde inibe o enzima $H^+ K^+ -ATPase$ – a bomba ácida. Este efeito na etapa final do processo de formação de ácido gástrico é dose-dependente e providencia uma inibição altamente eficaz tanto da secreção ácida basal, como da secreção ácida estimulada, independentemente do estímulo.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Efeito na secreção ácida gástrica

A administração oral de omeprazol uma vez por dia providencia uma rápida e eficaz inibição da secreção ácida gástrica diurna e nocturna, com o efeito máximo alcançado dentro de 4 dias de tratamento. Com omeprazol 20 mg, um decréscimo médio de pelo menos 80% na acidez intragástrica de 24-horas é então mantido em doentes com úlcera duodenal, com um decréscimo médio do pico da produção ácida após estimulação por pentagastrina em cerca de 70%, 24 horas após a administração.

A administração oral de omeprazol 20 mg mantém um pH intragástrico ≥ 3 durante um tempo médio de 17 horas do período de 24 horas, em doentes de úlcera duodenal.

Em consequência da redução da secreção ácida e da acidez intragástrica, o omeprazol reduz/normaliza de forma dose-dependente a exposição ácida do esófago em doentes com doença de refluxo gastro-esofágico.

A inibição da secreção ácida está relacionada com a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) de omeprazol e não com a concentração plasmática efectiva num dado momento.

Não se observou taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

Efeito no H. Pylori

H. pylori está associado à úlcera péptica, incluindo a úlcera duodenal e a úlcera gástrica. *H. pylori* é um factor major no desenvolvimento de gastrite. *H. pylori* juntamente com a acidez gástrica são factores major no desenvolvimento de úlcera péptica. *H. pylori* é um factor major no desenvolvimento de gastrite atrofica, que está associada a um risco acrescido de desenvolver cancro gástrico.

A erradicação de *H. pylori* com omeprazol e antimicrobianos está associada a elevadas taxas de cura e remissão a longo prazo das úlceras pépticas.

Terapêuticas duplas têm sido testadas e revelaram ser menos eficazes que as terapêuticas triplas. Podem, no entanto, ser consideradas em casos em que a hipersensibilidade conhecida impeça a utilização de qualquer terapêutica tripla.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento a longo prazo foram notificados quistos glandulares gástricos com uma frequência algo aumentada. Estas alterações são uma consequência fisiológica da pronunciada inibição da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis.

A diminuição da acidez gástrica por qualquer meio, incluindo os inibidores da bomba de protões, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal. O tratamento com medicamentos redutores da acidez pode conduzir a um risco ligeiramente aumentado de infecções gastrintestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter*.

Uso pediátrico

Num estudo não-controlado em crianças (1 a 16 anos de idade) com esofagite de refluxo grave, o omeprazol em doses de 0,7 a 1,4 mg/kg melhorou a esofagite em 90% dos casos e reduziu significativamente os sintomas de refluxo. Num estudo em ocultação simples, crianças entre os 0 - 24 meses de idade com doença de refluxo gastro-esofágico clinicamente diagnosticada foram tratadas com 0,5, 1,0 ou 1,5 mg de omeprazol/kg. A frequência dos episódios de vômito/regurgitação diminuiu em 50% após 8 semanas de tratamento, independentemente da dose.

Erradicação de H. pylori em crianças

Um estudo aleatorizado em dupla ocultação (estudo Héliot) concluiu que o omeprazol em combinação com dois antibióticos (amoxicilina e claritromicina), foi seguro e eficaz no tratamento da infecção por *H. pylori* em crianças com idade superior ou igual a 4 anos de idade, com gastrite: taxa de erradicação de *H. pylori*: 74.2% (23/31 doentes) com omeprazol + amoxicilina + claritromicina versus 9.4% (3/32 doentes) com amoxicilina + claritromicina. No entanto, não houve evidência de qualquer benefício clínico no respeitante aos sintomas dispépticos. Este estudo não suporta qualquer informação para crianças com menos de 4 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O omeprazol e omeprazol magnésio são lábeis em meio ácido e portanto são administrados por via oral em grânulos com revestimento entérico, em cápsulas ou comprimidos. A absorção do omeprazol é rápida, com o pico dos níveis plasmáticos a ocorrer aproximadamente 1-2 horas após a toma. A absorção do omeprazol realiza-se no intestino delgado e é normalmente concluída ao fim de 3-6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem qualquer influência na biodisponibilidade. A disponibilidade sistémica (biodisponibilidade) de uma administração oral única de omeprazol é aproximadamente 40%. Após administração repetida uma vez por dia, a biodisponibilidade aumenta para cerca de 60%.

Distribuição

O volume de distribuição aparente em indivíduos saudáveis é aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal. O omeprazol liga-se às proteínas do plasma em 97%.

Metabolismo

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente da expressão polimórfica do CYP2C19, responsável pela formação de hidroxioimeprazol, o principal metabolito no plasma. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de omeprazol sulfona. Em consequência da elevada afinidade de omeprazol para o CYP2C19, existe um potencial de inibição competitiva e interações medicamentosas metabólicas com outros substratos do CYP2C19. No entanto, dada a baixa afinidade para o CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos do CYP3A4. Adicionalmente, o omeprazol carece de um efeito inibitório sobre as principais enzimas do CYP.

Aproximadamente 3% da população Caucasiana e 15-20% da população Asiática carece de um enzima funcional CYP2C19 e são designados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos o metabolismo de omeprazol é provavelmente catalisado principalmente pelo CYP3A4. Após administração repetida de 20 mg de omeprazol uma vez por dia, a AUC média foi 5 a 10 vezes superior em metabolizadores fracos do que em indivíduos que possuem um enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Os picos médios das concentrações plasmáticas foram também superiores, em 3 a 5 vezes. Estes dados não têm quaisquer implicações na posologia do omeprazol.

Excreção

A semi-vida de eliminação plasmática do omeprazol é habitualmente inferior a uma hora, tanto após administração oral única, como após administração repetida uma vez por dia. O omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as administrações sem qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia. Perto de 80% da dose oral de omeprazol é excretada como metabolitos na urina, e o restante nas fezes, primariamente proveniente da secreção biliar.

A AUC de omeprazol aumenta com a administração repetida. Este aumento é dose-dependente e resulta numa relação não linear dose-AUC após administração repetida. Esta dependência do tempo e da dose é devida a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e da depuração sistémica causada provavelmente por uma inibição do enzima CYP2C19 pelo omeprazol e/ou seus metabolitos (p.ex. a sulfona).

Nenhum metabolito revelou ter qualquer efeito na secreção ácida gástrica.

Populações especiais

Compromisso da função hepática

O metabolismo de omeprazol em doentes com disfunção hepática está comprometido, resultando numa AUC aumentada. O omeprazol não revelou qualquer tendência para acumular com administração uma vez por dia.

Compromisso da função renal

A farmacocinética de omeprazol, incluindo a biodisponibilidade sistémica e a taxa de eliminação, estão inalteradas em doentes com função renal reduzida.

Idosos

A taxa de metabolização de omeprazol é algo reduzida em indivíduos idosos (75–79 anos de idade).

Doentes pediátricos

Durante o tratamento com as doses recomendadas para crianças a partir da idade de 1 ano, obtiveram-se concentrações plasmáticas similares quando comparadas a adultos. Em crianças com idade inferior a 6 meses, a depuração de omeprazol é baixa devido à fraca capacidade para metabolizar omeprazol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia das células ECL e carcinóides gástricos, em estudos com ratos tratados com omeprazol durante toda a vida. Estas alterações são o resultado da hipergastrinémia sustentada secundária à inibição ácida. Resultados similares foram observados após tratamento com antagonistas dos receptores H₂, inibidores da bomba de prótons e após fundectomia parcial. Assim, estas alterações não são devidas a um efeito directo de qualquer substância activa individual.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado,
hidroxipropilcelulose,
hidroxipropilmetilcelulose,
lactose anidra,
estearato de magnésio,
manitol,
copolímero de ácido metacrílico,
celulose microcristalina,
macrogol (polietilenoglicol),
laurilsulfato de sódio,
óxido de ferro,
dióxido de titânio,
gelatina,
tinta de impressão (contendo shellac, hidróxido de amónia, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Frasco: Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Blister: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco HDPE: com tampa de rosca justa em polipropileno equipada com cápsula exsicante.
10 mg: 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100 cápsulas; embalagem hospitalar de 140, 280 ou 700 cápsulas.

20 mg: 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60, 100 cápsulas; embalagem hospitalar de 140, 280 ou 700 cápsulas.

40 mg: 5, 7, 14, 15, 28, 30, 60 cápsulas; embalagem hospitalar de 140, 280 ou 700 cápsulas.

Blister de alumínio.

10 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 50, 56, 84 cápsulas.

20 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60, 84 cápsulas.

40 mg: 7, 14, 15, 28, 30 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

[A ser completado nacionalmente]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos gastrorresistentes

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 10,3 mg de omeprazol magnésio equivalente a 10 mg de omeprazol

20 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 20,6 mg de omeprazol magnésio equivalente a 20 mg de omeprazol

40 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 39–41 mg de omeprazol magnésio equivalente a 40 mg de omeprazol

Excipiente:

10 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 19–20 mg de sacarose.

20 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 19–20 mg de sacarose.

40 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 39–41 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Losec 10 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimidos revestidos por película cor-de-rosa claro, oblongos, biconvexos, com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “10 mg” no outro lado contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

Losec 20 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimidos revestidos por película cor-de-rosa oblongos, biconvexos, com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “20 mg” no outro lado, contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

Losec 40 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimidos revestidos por película castanho-avermelhado escuro oblongos, biconvexos, com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “40 mg” e uma ranhura no outro lado contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Losec comprimidos gastrorresistentes está indicado para:

Adultos

- Tratamento de úlceras duodenais
- Prevenção da recidiva de úlceras duodenais
- Tratamento de úlceras gástricas
- Prevenção da recidiva de úlceras gástricas

- Em combinação com antibióticos adequados, para erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) associado a úlcera péptica
- Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco
- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento de manutenção em doentes após cura da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison.

Uso pediátrico

Crianças com mais de 1 ano de idade e ≥ 10 kg

- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença de refluxo gastro-esofágico

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

- Em combinação com antibióticos no tratamento da úlcera duodenal causada por *H. pylori*.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia em adultos

Tratamento de úlceras duodenais

A dose recomendada em doentes com uma úlcera duodenal activa é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de duas semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de duas semanas de tratamento. Em doentes com úlcera duodenal com fraca resposta, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de quatro semanas.

Prevenção da recidiva de úlceras duodenais

Para a prevenção da recidiva da úlcera duodenal em doentes negativos para o *H. pylori*, ou quando a erradicação do *H. pylori* não seja possível, a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Em alguns doentes uma dose diária de 10 mg pode ser suficiente. Em caso de insucesso terapêutico, a dose pode ser aumentada para 40 mg.

Tratamento de úlceras gástricas

A dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento. Em doentes com úlcera gástrica com fraca resposta, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de oito semanas.

Prevenção de recidivas de úlceras gástricas

Para a prevenção de recidivas em doentes com úlcera gástrica com fraca resposta a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Se necessário a dose pode ser aumentada para Losec 40 mg uma vez por dia.

*Erradicação de *H. pylori* na úlcera péptica*

Para a erradicação de *H. pylori* a selecção de antibióticos deve ter em consideração a tolerância individual do doente a estes medicamentos, e deve ser realizada de acordo com os padrões de resistência e com as normas orientadoras de tratamento ao nível nacional, regional e local.

- Losec 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1,000 mg, cada um duas vezes por dia, durante uma semana, ou

- Losec 20 mg + claritromicina 250 mg (em alternativa 500 mg) + metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), cada um duas vezes por dia durante uma semana, ou
- Losec 40 mg uma vez por dia com amoxicilina 500 mg e metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), ambos três vezes por dia durante uma semana.

Em cada regime, se o doente continuar positivo para *H. pylori*, a terapêutica pode ser repetida.

Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs

Para o tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs, a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento.

Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco

Para a prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes em risco (idade > 60, história anterior de úlceras gástricas e duodenais, história anterior de hemorragia gastrointestinal superior), a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia.

Tratamento da esofagite de refluxo

A dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento. Em doentes com esofagite grave, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de oito semanas.

Tratamento de manutenção de doentes após cura da esofagite de refluxo

Para o Tratamento de manutenção de doentes após cura da esofagite de refluxo, a dose recomendada é Losec 10 mg uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para Losec 20-40 mg uma vez por dia.

Tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico

A dose recomendada é Losec 20 mg por dia. Os doentes podem responder adequadamente a 10 mg por dia, e por isso devem ser considerados ajustes individuais da dose. Se o controlo dos sintomas não for alcançado após quatro semanas de tratamento com Losec 20 mg por dia, recomenda-se investigação adicional.

Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

Em doentes com síndrome de Zollinger-Ellison a posologia deve ser ajustada individualmente e o tratamento continuado enquanto for clinicamente indicado. A dose inicial recomendada é Losec 60 mg por dia. Todos os doentes com doença grave e com resposta inadequada a outros tratamentos têm sido eficazmente controlados e mais de 90% dos doentes mantidos com doses de Losec de 20 – 120 mg diários. Quando a dose exceder Losec 80 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada em duas vezes por dia.

Posologia em crianças

Crianças com mais de 1 ano de idade e \geq 10 kg

Tratamento da esofagite de refluxo

Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença de refluxo gastro-esofágico

As recomendações posológicas são as seguintes:

Idade	Peso	Posologia
\geq 1 ano de idade	10-20 kg	10 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg uma vez por dia, se necessário.

Idade	Peso	Posologia
≥ 2 anos de idade	> 20 kg	20 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia, se necessário.

Esofagite de refluxo: O tempo de tratamento é 4-8 semanas.

Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença de refluxo gastro-esofágico: O tempo de tratamento é 2–4 semanas. Se o controlo dos sintomas não for alcançado após 2-4 semanas, o doente deve ser sujeito a uma análise adicional.

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

Tratamento da úlcera duodenal causada por H. pylori.

Ao seleccionar a terapêutica de combinação apropriada, deve considerar-se a orientação nacional, regional e local relativa à resistência bacteriana, duração do tratamento (mais frequentemente 7 dias, mas por vezes até 14 dias) e uso apropriado de medicamentos antibacterianos.

O tratamento deve ser efectuado sob supervisão de um especialista.

As recomendações posológicas são as seguintes:

Peso	Posologia
15–30 kg	Combinação com dois antibióticos: Losec 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal e claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal são todos administrados conjuntamente duas vezes por dia durante uma semana.
31–40 kg	Combinação com dois antibióticos: Losec 20 mg, amoxicilina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal são todos administrados duas vezes por dia durante uma semana.
> 40 kg	Combinação com dois antibióticos: Losec 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg são todos administrados duas vezes por dia durante uma semana.

Populações especiais

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Idosos (>65 anos de idade)

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

Modo de administração

É recomendável tomar os comprimidos de Losec de manhã, ingeridos inteiros com meio copo de água. Os comprimidos não devem ser mastigados ou esmagados.

Para doentes com dificuldades de deglutição e para crianças que conseguem beber ou engolir alimentos semi-sólidos

Os doentes podem partir o comprimido para o dispersarem numa colher cheia de água não gaseificada e, se desejarem, misturar com algum sumo de fruta ou puré de maçã. Os doentes devem ser avisados que a dispersão deve ser tomada de imediato (ou dentro de 30 minutos) e deve ser sempre agitada antes de beber e o resíduo lavado e ingerido com meio copo de água. **NÃO USAR** leite ou água

gaseificada. Os grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico não devem ser mastigados.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou a qualquer dos excipientes.

O omeprazol, como outros inibidores da bomba de prótons, não deve ser usado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (p. ex. perda de peso significativa não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematemesa ou melena) e quando se suspeita ou se está na presença de uma úlcera gástrica, deve excluir-se a possibilidade de malignidade, dado que o tratamento pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

A co-administração de atazanavir e inibidores da bomba de prótons não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de prótons for considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica rigorosa (p.ex. carga viral) em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; omeprazol 20 mg não deve ser excedido.

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

O omeprazol é um inibidor da CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, o potencial de interações com fármacos metabolizados por CYP2C19 deve ser considerada. Observa-se uma interacção entre o clopidogrel e o omeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deverá ser desencorajado.

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

Losec comprimidos gastrorresistentes contém sacarose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência da sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

O tratamento com inibidores da bomba de prótons pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infecções gastrointestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter* (ver secção 5.1).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeitos do omeprazol na farmacocinética de outras substâncias activas

Substâncias activas com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica durante o tratamento com omeprazol pode aumentar ou diminuir a absorção de substâncias activas com uma absorção dependente do pH gástrico.

Nelfinavir, atazanavir

Os níveis plasmáticos de nelfinavir e atazanavir são diminuídos em caso de co-administração com omeprazol.

A administração concomitante de omeprazol com nelfinavir está contra-indicada (ver secção 4.3). A co-administração de omeprazol (40 mg uma vez por dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em cerca de 40% e a exposição média ao metabolito M8 farmacologicamente activo foi reduzida em cerca de 75-90%. A interacção pode também envolver inibição do CYP2C19.

A administração concomitante de omeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4). A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 75% da exposição ao atazanavir. Aumentar a dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A co-administração de omeprazol (20 mg uma vez por dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de aproximadamente 30% na exposição ao atazanavir em comparação com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia.

Digoxina

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg diários) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade de digoxina em 10%. A toxicidade da digoxina tem sido raramente notificada. No entanto recomenda-se precaução quando o omeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve então ser reforçada.

Clopidogrel

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

Outras substâncias activas

A absorção de posaconazol, erlotinib, cetoconazol e itraconazol é significativamente reduzida e por conseguinte a eficácia clínica pode ficar comprometida. Para o posaconazol e erlotinib o uso concomitante deve ser evitado.

Substâncias activas metabolizadas pelo CYP2C19

O omeprazol é um inibidor moderado do CYP2C19, o principal enzima metabolizador de omeprazol. Assim, o metabolismo concomitante de substâncias activas também metabolizadas pelo CYP2C19, pode ser diminuído e a exposição sistémica a estas substâncias aumentada. Exemplos de tais substâncias são R-varfarina e outros antagonistas da vitamina K, cilostazol, diazepam e fenitoína.

Cilostazol

O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a C_{max} e AUC de cilostazol em 18% e 26%, respectivamente, e um dos seus metabolitos activos em 29% e 69%, respectivamente.

Fenitoína

Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína durante as duas primeiras semanas após o início do tratamento com omeprazol e, em caso de ajuste da dose de fenitoína, deve ocorrer monitorização e ajuste adicional da dose após a suspensão do tratamento com omeprazol.

Mecanismo desconhecido

Saquinavir

A administração concomitante de omeprazol com saquinavir/ritonavir resultou em níveis plasmáticos aumentados até aproximadamente 70% para saquinavir associado a uma boa tolerabilidade em doentes infectados pelo VIH.

Tacrolimus

Tem sido relatado que a administração concomitante de omeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efectuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus, bem como da função renal (depuração da creatinina), e a dose de tacrolimus ajustada, se necessário.

Efeitos de outras substâncias activas na farmacocinética de omeprazol

Inibidores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Uma vez que o omeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, substâncias activas que inibem o CYP2C19 ou CYP3A4 (tais como claritromicina e voriconazol) podem conduzir a um aumento dos níveis séricos de omeprazol, por diminuírem a taxa de metabolismo do omeprazol. O tratamento concomitante com voriconazol resultou numa exposição a omeprazol superior ao dobro. Uma vez que, doses elevadas de omeprazol têm sido bem toleradas, o ajuste da dose de omeprazol não é normalmente necessário. No entanto, deve considerar-se o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático grave e se estiver indicado um tratamento a longo prazo.

Indutores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Substâncias activas que induzem o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como rifampicina e hipericão) podem conduzir a uma diminuição dos níveis séricos de omeprazol, por aumentarem a taxa de metabolismo do omeprazol.

4.6 Gravidez e aleitamento

Resultados de três estudos epidemiológicos prospectivos (mais de 1000 eventos de exposição) indicaram não haver reacções adversas ao omeprazol na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. O omeprazol pode ser usado durante a gravidez.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer reacções adversas tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4.8). Se se sentirem afectados, os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

As seguintes reacções adversas medicamentosas foram identificadas ou alvo de suspeita no programa de ensaios clínicos com omeprazol e na pós-comercialização. Nenhuma foi relacionada com a dose. As reacções adversas listadas abaixo estão classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistemas de Órgãos (CSO). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção seguinte: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO/frequência	Reacção adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros:	Leucopenia, trombocitopenia
Muito raros:	Agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade p. ex. febre, angioedema e reacção anafiláctica /choque
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros:	Hiponatremia
Muito raros:	Hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Insónia
Raros:	Agitação, confusão, depressão
Muito raros:	Agressão, alucinações
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesia, sonolência
Raros:	Perturbações do paladar
Afecções oculares	
Raros:	Visão turva
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros:	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vómitos
Raros:	Secura da boca, estomatite, candidíase gastrointestinal
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento dos enzimas hepáticos
Raros:	Hepatite com ou sem icterícia
Muito raros:	Insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Dermatite, prurido, erupções cutâneas, urticária
Raros:	Alopécia, fotossensibilidade
Muito raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET).
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raros:	Artralgia, mialgia
Muito raros:	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	
Raros:	Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito raros:	Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Mal-estar geral, edema periférico
Raros:	Sudação aumentada (hiperidrose)

População Pediátrica

A segurança de omeprazol foi avaliada num total de 310 crianças dos 0 aos 16 anos com doença relacionada com a acidez. Existem dados de segurança a longo prazo, limitados, de 46 crianças que receberam terapêutica de manutenção com omeprazol num ensaio clínico para a esofagite erosiva grave durante até 749 dias. O perfil de acontecimentos adversos foi no geral o mesmo que nos adultos,

quer no tratamento a curto prazo, quer a longo prazo. Não existem dados a longo prazo sobre os efeitos do tratamento com omeprazol na puberdade e crescimento.

4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos da sobredosagem com omeprazol no Homem é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e foram recebidos relatórios ocasionais em que as doses orais únicas atingiram até 2,400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica habitualmente recomendada). Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, diarreia e cefaleias têm sido relatados. Também foram também descritos casos isolados de apatia, depressão e confusão.

Os sintomas descritos relacionados com a sobredosagem com omeprazol têm sido transitórios, e não foram notificadas quaisquer consequências graves. A taxa de eliminação permaneceu inalterada (cinética de primeira ordem) com o aumento das doses. O tratamento, se necessário, é sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3. Aparelho Digestivo. Antiácidos e anti-ulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de prótons.

Código ATC: A02B C01

Mecanismo de acção

O omeprazol, uma mistura racémica de dois enantiómeros, reduz a secreção ácida gástrica através dum mecanismo de acção altamente direccionado. É um inibidor específico da bomba ácida na célula parietal. Tem uma acção rápida e providencia controlo através da inibição reversível da secreção ácida gástrica com uma toma diária.

O omeprazol é uma base fraca e é concentrado e convertido na forma activa no ambiente altamente ácido dos canalículos intracelulares dentro da célula parietal, onde inibe o enzima $H^+ K^+ -ATPase$ – a bomba ácida. Este efeito na etapa final do processo de formação de ácido gástrico é dose-dependente e providencia uma inibição altamente eficaz tanto da secreção ácida basal, como da secreção ácida estimulada, independentemente do estímulo.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Efeito na secreção ácida gástrica

A administração oral de omeprazol uma vez por dia providencia uma rápida e eficaz inibição da secreção ácida gástrica diurna e nocturna, com o efeito máximo alcançado dentro de 4 dias de tratamento. Com omeprazol 20 mg, um decréscimo médio de pelo menos 80% na acidez intragástrica de 24-horas é então mantido em doentes com úlcera duodenal, com um decréscimo médio do pico da produção ácida após estimulação por pentagastrina em cerca de 70%, 24 horas após a administração.

A administração oral de omeprazol 20 mg mantém um pH intragástrico ≥ 3 durante um tempo médio de 17 horas do período de 24 horas, em doentes de úlcera duodenal.

Em consequência da redução da secreção ácida e da acidez intragástrica, o omeprazol reduz/normaliza de forma dose-dependente a exposição ácida do esófago em doentes com doença de refluxo gastro-esofágico.

A inibição da secreção ácida está relacionada com a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) de omeprazol e não com a concentração plasmática efectiva num dado momento.

Não se observou taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

Efeito no H. Pylori

H. pylori está associado à úlcera péptica, incluindo a úlcera duodenal e a úlcera gástrica. *H. pylori* é um factor major no desenvolvimento de gastrite. *H. pylori* juntamente com a acidez gástrica são factores major no desenvolvimento de úlcera péptica. *H. pylori* é um factor predominante no desenvolvimento de gastrite atrófica, que está associada com a um risco acrescido de desenvolver cancro gástrico.

A erradicação de *H. pylori* com omeprazol e antimicrobianos está associada a elevadas taxas de cura e remissão a longo prazo das úlceras pépticas.

Terapêuticas duplas têm sido testadas e revelaram ser menos eficazes que as terapêuticas triplas. Podem, no entanto, ser consideradas em casos em que a hipersensibilidade conhecida impeça a utilização de qualquer terapêutica tripla.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento a longo prazo foram notificados quistos glandulares gástricos com uma frequência algo aumentada. Estas alterações são uma consequência fisiológica da pronunciada inibição da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis.

A diminuição da acidez gástrica por qualquer meio, incluindo os inibidores da bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos redutores da acidez pode conduzir a um risco ligeiramente aumentado de infecções gastrointestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter*.

Uso pediátrico

Num estudo não-controlado em crianças (1 a 16 anos de idade) com esofagite de refluxo grave, o omeprazol em doses de 0,7 a 1,4 mg/kg melhorou a esofagite em 90% dos casos e reduziu significativamente os sintomas de refluxo. Num estudo em ocultação simples, crianças entre os 0-24 meses de idade com doença de refluxo gastro-esofágico clinicamente diagnosticada foram tratadas com 0,5, 1,0 ou 1,5 mg de omeprazol/kg. A frequência dos episódios de vômito/regurgitação diminuiu em 50% após 8 semanas de tratamento, independentemente da dose.

Erradicação de H. pylori em crianças

Um estudo aleatorizado em dupla ocultação (estudo Héliot) concluiu que o omeprazol em combinação com dois antibióticos (amoxicilina e claritromicina), foi seguro e eficaz no tratamento da infecção por *H. pylori* em crianças com idade superior ou igual a 4 anos, com gastrite: taxa de erradicação de *H. pylori*: 74.2% (23/31 doentes) com omeprazol + amoxicilina + claritromicina versus 9.4% (3/32 doentes) com amoxicilina + claritromicina. No entanto, não houve evidência de qualquer benefício clínico no respeitante aos sintomas dispépticos. Este estudo não suporta qualquer informação para crianças com menos de 4 anos de idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O omeprazol e omeprazol magnésio são lábeis em meio ácido e portanto são administrados por via oral em grânulos com revestimento entérico, em cápsulas ou comprimidos. A absorção do omeprazol é rápida, com o pico dos níveis plasmáticos a ocorrer aproximadamente 1-2 horas após a toma. A absorção do omeprazol realiza-se no intestino delgado e é normalmente concluída ao fim de 3-6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem qualquer influência na biodisponibilidade. A disponibilidade sistémica (biodisponibilidade) numa administração oral única de omeprazol é aproximadamente 40%. Após administração repetida uma vez por dia, a biodisponibilidade aumenta para cerca de 60%.

Distribuição

O volume de distribuição aparente em indivíduos saudáveis é aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal. O omeprazol liga-se às proteínas do plasma em 97%.

A bioequivalência entre Losec cápsulas e Losec comprimidos gastroresistentes, baseada quer na área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do omeprazol, quer da concentração plasmática máxima (C_{max}) do omeprazol, foi demonstrada para todas as dosagens, 10 mg, 20 mg e 40 mg.

Metabolismo

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente da expressão polimórfica do CYP2C19, responsável pela formação de hidroxioimeprazol, o principal metabolito no plasma. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de omeprazol sulfona. Em consequência da elevada afinidade de omeprazol para o CYP2C19, existe um potencial de inibição competitiva e interações medicamentosas metabólicas com outros substratos do CYP2C19. No entanto, dada a baixa afinidade para o CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos do CYP3A4. Adicionalmente, o omeprazol carece de um efeito inibitório sobre as principais enzimas do CYP.

Aproximadamente 3% da população Caucasiana e 15-20% da população Asiática carece de um enzima funcional CYP2C19 e são designados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos o metabolismo de omeprazol é provavelmente catalisado principalmente pelo CYP3A4. Após administração repetida de 20 mg de omeprazol uma vez por dia, a AUC média foi 5 a 10 vezes superior em metabolizadores fracos do que em indivíduos que possuem um enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Os picos médios das concentrações plasmáticas foram também superiores, em 3 a 5 vezes. Estes dados não têm quaisquer implicações na posologia do omeprazol.

Excreção

A semi-vida de eliminação plasmática do omeprazol é habitualmente inferior a uma hora, tanto após administração oral única, como após administração repetida uma vez por dia. O omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as administrações sem qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia. Perto de 80% da dose oral de omeprazol é excretada como metabolitos na urina, e o restante nas fezes, primariamente proveniente da secreção biliar.

A AUC de omeprazol aumenta com a administração repetida. Este aumento é dose-dependente e resulta numa relação não linear dose-AUC após administração repetida. Esta dependência do tempo e da dose é devida a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e da depuração sistémica causada provavelmente por uma inibição do enzima CYP2C19 pelo omeprazol e/ou seus metabolitos (p.ex. a sulfona).

Nenhum metabolito revelou ter qualquer efeito na secreção ácida gástrica.

Populações especiais

Compromisso da função hepática

O metabolismo de omeprazol em doentes com disfunção hepática está comprometido, resultando numa AUC aumentada. O omeprazol não revelou qualquer tendência para acumular com administração uma vez por dia.

Compromisso da função renal

A farmacocinética de omeprazol, incluindo a biodisponibilidade sistémica e a taxa de eliminação, estão inalteradas em doentes com função renal reduzida.

Idosos

A taxa de metabolização de omeprazol é algo reduzida em indivíduos idosos (75–79 anos de idade).

Doentes pediátricos

Durante o tratamento com as doses recomendadas para crianças a partir da idade de 1 ano, obtiveram-se concentrações plasmáticas similares quando comparadas a adultos. Em crianças com idade inferior a 6 meses, a depuração de omeprazol é baixa devido à fraca capacidade para metabolizar omeprazol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia das células ECL e carcinóides gástricos, em estudos com ratos tratados com omeprazol durante toda a vida. Estas alterações são o resultado da hipergastrinémia sustentada secundária à inibição ácida. Resultados similares foram observados após tratamento com antagonistas dos receptores H₂, inibidores da bomba de prótons e após fundectomia parcial. Assim, estas alterações não são devidas a um efeito directo de qualquer substância activa individual.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina,
glicerilo, monostearato,
hidroxipropilcelulose,
hidroxipropilmetilcelulose,
estearato de magnésio,
copolímero de ácido metacrílico,
esferas de açúcar,
parafina,
macrogol (polietilenoglicol),
polissorbato,
povidona
hidróxido de sódio (para ajuste de pH),
fumarato sódico de estearilo,
talco,
citrato de trietilo,
óxido de ferro,
dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Frasco: Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Blister: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco HDPE: com tampa de rosca justa em polipropileno equipada com cápsula exsicante.

10 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 140 comprimidos.

20 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 140, 200, 280 comprimidos.

40 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 100 comprimidos.

Blister de alumínio.

10 mg: 5, 7, 10, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 560 comprimidos.

20 mg: 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 560 comprimidos.

40 mg: 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 560 comprimidos.

Blister de alumínio destacável em dose unitária (embalagem hospitalar):

10 mg: 25 x 1, 28 x 1, 50 x 1, 56 x 1 comprimidos.

20 mg: 25 x 1, 28 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 100 x 1 comprimidos.

40 mg: 25 x 1, 28 x 1, 50 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

[A ser completado nacionalmente]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg pó para solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 42,6 mg de omeprazol sódico, equivalente a 40 mg de omeprazol. Após reconstituição, 1 ml contém 0,426 mg de omeprazol sódico, equivalente a 0,4 mg de omeprazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão (Pó para perfusão).

O intervalo de pH em glucose é aproximadamente 8,9-9,5 e em cloreto de sódio a 0,9% é 9,3-10,3

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Losec para uso intravenoso está indicado como alternativa à terapêutica oral para as indicações seguintes:

Adultos

- Tratamento de úlceras duodenais
- Prevenção da recidiva de úlceras duodenais
- Tratamento de úlceras gástricas
- Prevenção da recidiva de úlceras gástricas
- Em combinação com antibióticos adequados, para erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) associado a úlcera péptica
- Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco
- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento de manutenção em doentes após cura da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Alternativa à terapêutica oral

Em doentes em que o uso de medicamentos por via oral não é apropriado, recomenda-se Losec IV 40 mg uma vez por dia. Em doentes com Síndrome de Zollinger-Ellison a dose inicial recomendada de Losec por via intravenosa é 60 mg por dia. Doses diárias mais elevadas podem ser necessárias e a dose deve ser ajustada individualmente. Quando a dose exceder 60 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes por dia.

Losec deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 20-30 minutos.

Para instruções sobre a reconstituição do produto antes da administração, ver secção 6.6.

Populações especiais

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Idosos (>65 anos de idade)

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

Doentes pediátricos

A experiência com Losec para uso intravenoso em crianças é limitada.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou a qualquer dos excipientes.

O omeprazol, como outros inibidores da bomba de protões (IBPs), não deve ser usado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (p. ex. perda de peso significativa não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematemesa ou melena) e quando se suspeita ou se está na presença de uma úlcera gástrica, deve excluir-se a possibilidade de malignidade, dado que o tratamento pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

A co-administração de atazanavir e inibidores da bomba de protões não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de protões for considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica rigorosa (p.ex. carga viral) em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; omeprazol 20 mg não deve ser excedido.

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

O omeprazol é um inibidor da CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, o potencial de interacções com fármacos metabolizados por CYP2C19 deve ser considerado. Observa-se uma interacção entre o clopidogrel e o omeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deverá ser desencorajado.

O tratamento com inibidores da bomba de protões pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infecções gastrointestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter* (ver secção 5.1).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do omeprazol na farmacocinética de outras substâncias activas

Substâncias activas com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica durante o tratamento com omeprazol pode aumentar ou diminuir a absorção de substâncias activas com uma absorção dependente do pH gástrico.

Nelfinavir, atazanavir

Os níveis plasmáticos de nelfinavir e atazanavir são diminuídos em caso de co-administração com omeprazol.

A administração concomitante de omeprazol com nelfinavir está contra-indicada (ver secção 4.3). A co-administração de omeprazol (40 mg uma vez por dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em cerca de 40% e a exposição média ao metabolito M8 farmacologicamente activo foi reduzida em cerca de 75-90%. A interação pode também envolver inibição do CYP2C19.

A administração concomitante de omeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4). A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 75% da exposição ao atazanavir. Aumentar a dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A co-administração de omeprazol (20 mg uma vez por dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de aproximadamente 30% na exposição ao atazanavir em comparação com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia.

Digoxina

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg diários) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10%. A toxicidade da digoxina tem sido raramente notificada. No entanto recomenda-se precaução quando o omeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve então ser reforçada.

Clopidogrel

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

Outras substâncias activas

A absorção de posaconazol, erlotinib, cetoconazol e itraconazol é significativamente reduzida e por conseguinte a eficácia clínica pode ficar comprometida. Para o posaconazol e erlotinib o uso concomitante deve ser evitado.

Substâncias activas metabolizadas pelo CYP2C19

O omeprazol é um inibidor moderado do CYP2C19, o principal enzima metabolizador de omeprazol. Assim, o metabolismo concomitante de substâncias activas também metabolizadas pelo CYP2C19, pode ser diminuído e a exposição sistémica a estas substâncias aumentada. Exemplos de tais substâncias são R-varfarina e outros antagonistas da vitamina K, cilostazol, diazepam e fenitoína.

Cilostazol

O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a C_{max} e AUC de cilostazol em 18% e 26%, respectivamente, e um dos seus metabolitos activos em 29% e 69%, respectivamente.

Fenitoína

Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína durante as duas primeiras semanas após o início do tratamento com omeprazol e, em caso de ajuste da dose de fenitoína, deve ocorrer monitorização e ajuste adicional da dose após a suspensão do tratamento com omeprazol.

Mecanismo desconhecido

Saquinavir

A administração concomitante de omeprazol com saquinavir/ritonavir resultou em níveis plasmáticos aumentados até aproximadamente 70% para saquinavir associado a uma boa tolerabilidade em doentes infectados pelo VIH.

Tacrolimus

Tem sido relatado que a administração concomitante de omeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efectuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus, bem como da função renal (depuração da creatinina), e a dose de tacrolimus ajustada, se necessário.

Efeitos de outras substâncias activas na farmacocinética de omeprazol

Inibidores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Uma vez que o omeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, substâncias activas que inibem o CYP2C19 ou CYP3A4 (tais como claritromicina e voriconazol) podem conduzir a um aumento dos níveis séricos de omeprazol, por diminuírem a taxa de metabolismo do omeprazol. O tratamento concomitante com voriconazol resultou numa exposição a omeprazol superior ao dobro. Uma vez que, doses elevadas de omeprazol têm sido bem toleradas o ajuste da dose de omeprazol não é normalmente necessário. No entanto, deve considerar-se o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático grave e se estiver indicado um tratamento a longo prazo.

Indutores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Substâncias activas que induzem o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como rifampicina e hipericão) podem conduzir a uma diminuição dos níveis séricos de omeprazol, por aumentarem a taxa de metabolismo do omeprazol.

4.6 Gravidez e aleitamento

Resultados de três estudos epidemiológicos prospectivos (mais de 1000 eventos de exposição) indicaram não haver reacções adversas ao omeprazol na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. O omeprazol pode ser usado durante a gravidez.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer reacções adversas tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4.8). Se se sentirem afectados, os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

As seguintes reacções adversas medicamentosas foram identificadas ou alvo de suspeita no programa de ensaios clínicos com omeprazol e na pós-comercialização. Nenhuma foi relacionada com a dose. As reacções adversas listadas abaixo estão classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistemas de Órgãos (CSO). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção seguinte: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO/frequência	Reacção adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros:	Leucopenia, trombocitopenia
Muito raros:	Agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade p. ex. febre, angioedema e reacção anafiláctica /choque
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros:	Hiponatremia
Muito raros:	Hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Insónia
Raros:	Agitação, confusão, depressão
Muito raros:	Agressão, alucinações
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesia, sonolência
Raros:	Perturbações do paladar
Afecções oculares	
Raros:	Visão turva
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros:	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vómitos
Raros:	Secura da boca, estomatite, candidíase gastrintestinal
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento dos enzimas hepáticos
Raros:	Hepatite com ou sem icterícia
Muito raros:	Insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Dermatite, prurido, erupções cutâneas, urticária
Raros:	Alopécia, fotossensibilidade
Muito raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET).
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raros:	Artralgia, mialgia
Muito raros:	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	
Raros:	Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito raros:	Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Mal-estar geral, edema periférico
Raros:	Sudação aumentada (hiperidrose)

Casos isolados de compromisso irreversível da visão foram notificados em doentes com situações clínicas críticas que receberam omeprazol por injeção intravenosa, sobretudo em doses elevadas, mas não foi estabelecida qualquer relação causal.

4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos da sobredosagem com omeprazol no Homem é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e foram recebidos relatórios ocasionais em que as doses orais únicas atingiram até 2,400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica habitualmente recomendada). Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, diarreia e cefaleias têm sido relatados. Foram também descritos casos isolados de apatia, depressão e confusão.

Os sintomas descritos têm sido transitórios, e não foram notificadas quaisquer consequências graves. A taxa de eliminação permaneceu inalterada (cinética de primeira ordem) com o aumento das doses. O tratamento, se necessário, é sintomático.

Doses intravenosas de até 270 mg num só dia e até 650 mg durante um período de 3 dias foram administradas em ensaios clínicos sem quaisquer reacções adversas relacionadas com a dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3. Aparelho Digestivo. Antiácidos e anti-ulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de prótons.

Código ATC: A02B C01

Mecanismo de acção

O omeprazol, uma mistura racémica de dois enantiómeros, reduz a secreção ácida gástrica através dum mecanismo de acção altamente direccionado. É um inibidor específico da bomba ácida na célula parietal. Tem uma acção rápida e providencia controlo através da inibição reversível da secreção ácida gástrica com uma toma diária.

O omeprazol é uma base fraca e é concentrado e convertido na forma activa no ambiente altamente ácido dos canalículos intracelulares dentro da célula parietal, onde inibe o enzima $H^+ K^+ -ATPase$ – a bomba ácida. Este efeito na etapa final do processo de formação de ácido gástrico é dose-dependente e providencia uma inibição altamente eficaz tanto da secreção ácida basal, como da secreção ácida estimulada, independentemente do estímulo.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Efeito na secreção ácida gástrica

O omeprazole intravenoso produz uma inibição dose-dependente da secreção ácida gástrica no Homem. A fim de se alcançar imediatamente uma redução da acidez intragástrica similar à obtida com administração oral repetida de 20 mg, recomenda-se uma primeira dose intravenosa de 40 mg. Isto resulta numa diminuição imediata da acidez intragástrica e uma diminuição média ao longo de 24 horas em aproximadamente 90%, tanto para a injeção IV, como para a perfusão IV.

A inibição da secreção ácida está relacionada com a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) de omeprazol e não com a concentração plasmática efectiva num dado momento.

Não se observou taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

Efeito no H. Pylori

H. pylori está associado à úlcera péptica, incluindo a úlcera duodenal e a úlcera gástrica. *H. pylori* é um factor major no desenvolvimento de gastrite. *H. pylori* juntamente com a acidez gástrica são factores major no desenvolvimento de úlcera péptica. *H. pylori* é um factor major no desenvolvimento de gastrite atrofica, que está associada com um risco acrescido de desenvolver cancro gástrico.

A erradicação de *H. pylori* com omeprazol e antimicrobianos está associada a elevadas taxas de cura e remissão a longo prazo das úlceras pépticas.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento a longo prazo foram notificados quistos glandulares gástricos com uma frequência algo aumentada. Estas alterações são uma consequência fisiológica da pronunciada inibição da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis.

A diminuição da acidez gástrica por qualquer meio, incluindo os inibidores da bomba de protões, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal. O tratamento com medicamentos redutores da acidez pode conduzir a um risco ligeiramente aumentado de infecções gastrintestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

O volume de distribuição aparente em indivíduos saudáveis é aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal. O omeprazol liga-se às proteínas do plasma em 97%.

Metabolismo

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente da expressão polimórfica do CYP2C19, responsável pela formação de hidroxioimeprazol, o principal metabolito no plasma. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de omeprazol sulfona. Em consequência da elevada afinidade de omeprazol para o CYP2C19, existe um potencial de inibição competitiva e interacções medicamentosas metabólicas com outros substratos do CYP2C19. No entanto, dada a baixa afinidade para o CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos do CYP3A4. Adicionalmente, o omeprazol carece de um efeito inibitório sobre as principais enzimas do CYP.

Aproximadamente 3% da população Caucasiana e 15-20% da população Asiática carece de um enzima funcional CYP2C19 e são designados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos, o metabolismo de omeprazol é provavelmente catalisado principalmente pelo CYP3A4. Após administração repetida de 20 mg de omeprazol uma vez por dia, a AUC média foi 5 a 10 vezes superior em metabolizadores fracos do que em indivíduos que possuem um enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Os picos médios das concentrações plasmáticas foram também superiores, em 3 a 5 vezes. Estes dados não têm quaisquer implicações na posologia do omeprazol.

Excreção

A depuração plasmática total é cerca de 30-40 l/h após administração única. A semi-vida de eliminação plasmática do omeprazol é habitualmente inferior a uma hora, tanto após administração única, como após administração repetida uma vez por dia. O omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as administrações sem qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia. Perto de 80% da dose de omeprazol é excretada como metabolitos na urina, e o restante nas fezes, primariamente proveniente da secreção biliar.

A AUC de omeprazol aumenta com a administração repetida devido a uma diminuição da depuração sistémica causada provavelmente por uma inibição do enzima CYP2C19 pelo omeprazol e/ou seus metabolitos (p.ex. a sulfona).

Nenhum metabolito revelou ter qualquer efeito na secreção ácida gástrica.

Populações especiais

Compromisso da função hepática

O metabolismo de omeprazol em doentes com disfunção hepática está comprometido, resultando numa AUC aumentada. O omeprazol não revelou qualquer tendência para acumular com administração uma vez por dia.

Compromisso da função renal

A farmacocinética de omeprazol, incluindo a biodisponibilidade sistémica e a taxa de eliminação, estão inalteradas em doentes com função renal reduzida.

Idosos

A taxa de metabolização de omeprazol é algo reduzida em indivíduos idosos (75–79 anos de idade).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia das células ECL e carcinóides gástricos, em estudos com ratos tratados com omeprazol durante toda a vida. Estas alterações são o resultado da hipergastrinémia sustentada secundária à inibição ácida. Resultados similares foram observados após tratamento com antagonistas dos receptores H₂, inibidores da bomba de prótons e após fundectomia parcial. Assim, estas alterações não são devidas a um efeito directo de qualquer substância activa individual.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Edetato dissódico,
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 2 anos.

Solução reconstituída:

Foi demonstrada estabilidade química e física no decurso da utilização, durante 12 horas a 25°C após reconstituição com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou durante 6 horas a 25°C após reconstituição com solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%).

Sob o ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada de imediato, excepto se a reconstituição tiver sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injectáveis na embalagem exterior para proteger da luz. Contudo, os frascos para injectáveis podem ser guardados fora da caixa sob luz interior normal até um período de 24 horas.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fracos para injectáveis de 10 ml de vidro incolor borossilicado, tipo I. Rolha de borracha bromobutílica, cápsula de alumínio e uma tampa plástica de polipropileno.

Apresentações: Frascos para injectáveis 1x40 mg, 5x40 mg, 10x40 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo total de cada frasco para injectáveis deve ser dissolvido em aproximadamente 5 ml e depois imediatamente diluído para 100 ml. Deve utilizar-se solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 50 mg/ml (5%). A estabilidade de omeprazol é influenciada pelo pH da solução para perfusão, razão pela qual não se deve utilizar outros solventes ou quantidades para a diluição.

Preparação

1. Com uma seringa retirar 5 ml da solução para perfusão do frasco ou do saco de perfusão de 100 ml.
2. Adicionar este volume de solução para perfusão ao frasco para injectáveis com o omeprazol liofilizado, misturar bem certificando-se que todo o omeprazol está dissolvido.
3. Retirar a solução de omeprazol obtida de volta para a seringa.
4. Transferir a solução obtida para o frasco ou saco de perfusão.
5. Repetir os passos de 1-4, para garantir que todo o omeprazol é transferido do frasco para injectáveis para o frasco ou saco de perfusão.

Preparação alternativa para perfusões em recipientes flexíveis

1. Utilizar uma agulha de transferência com duas extremidades e fixar à membrana de injeção do saco de perfusão. Ligar a outra extremidade da agulha ao frasco para injectáveis contendo o omeprazol liofilizado.
2. Dissolver o omeprazol bombeando a solução para perfusão nos dois sentidos, entre o saco de perfusão e o frasco para injectáveis.
3. Certificar-se que todo o omeprazol foi dissolvido.

A solução para perfusão deve ser administrada numa perfusão intravenosa durante 20-30 minutos.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

[A ser completado nacionalmente]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg pó e solvente para solução injectável

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis com pó para solução injectável contém 42,6 mg de omeprazol sódico, equivalente a 40 mg de omeprazol. Após reconstituição, 1 ml contém 4,26 mg de omeprazol sódico, equivalente a 4 mg de omeprazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável (Pó para injectável e Solvente para injectável).

pH 8,8 a 9,2

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Losec intravenoso está indicado como alternativa à terapêutica oral para as indicações seguintes:

Adultos

- Tratamento de úlceras duodenais
- Prevenção da recidiva de úlceras duodenais
- Tratamento de úlceras gástricas
- Prevenção da recidiva de úlceras gástricas
- Em combinação com antibióticos adequados, para erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) associado a úlcera péptica
- Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco
- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento de manutenção em doentes após cura da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Alternativa à terapêutica oral

Em doentes em que o uso de medicamentos por via oral não é apropriado, recomenda-se Losec IV 40 mg uma vez por dia. Em doentes com Síndrome de Zollinger-Ellison a dose inicial recomendada de Losec por via intravenosa é 60 mg por dia. Doses diárias mais elevadas podem ser necessárias e a dose deve ser ajustada individualmente. Quando a dose exceder 60 mg diários, esta deve ser dividida e administrada duas vezes por dia.

Losec solução injectável deve ser administrado apenas por injeção intravenosa e não deve ser adicionado a soluções de perfusão. Após reconstituição a injeção deve ser dada lentamente durante um período de pelo menos 2,5 minutos, a uma taxa máxima de 4 ml por minuto.

Para instruções sobre a reconstituição do produto antes da administração, ver secção 6.6.

Populações especiais

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Idosos (> 65 anos de idade)

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

Doentes pediátricos

A experiência com Losec para uso intravenoso em crianças é limitada.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou a qualquer dos excipientes.

O omeprazol, como outros inibidores da bomba de protões (IBPs), não deve ser usado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (p. ex. perda de peso significativa não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematemesa ou melena) e quando se suspeita ou se está na presença de uma úlcera gástrica, deve excluir-se a possibilidade de malignidade, dado que o tratamento pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

A co-administração de atazanavir e inibidores da bomba de protões não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de protões for considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica rigorosa (p.ex. carga viral) em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; omeprazol 20 mg não deve ser excedido.

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

O omeprazol é um inibidor da CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, o potencial de interações com fármacos metabolizados por CYP2C19 deve ser considerado. Observa-se uma interacção entre o clopidogrel e o omeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deverá ser desencorajado.

O tratamento com inibidores da bomba de protões pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infecções gastrointestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter* (ver secção 5.1).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do omeprazol na farmacocinética de outras substâncias activas

Substâncias activas com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica durante o tratamento com omeprazol pode aumentar ou diminuir a absorção de substâncias activas com uma absorção dependente do pH gástrico.

Nelfinavir, atazanavir

Os níveis plasmáticos de nelfinavir e atazanavir são diminuídos em caso de co-administração com omeprazol.

A administração concomitante de omeprazol com nelfinavir está contra-indicada (ver secção 4.3). A co-administração de omeprazol (40 mg uma vez por dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em cerca de 40% e a exposição média ao metabolito M8 farmacologicamente activo foi reduzida em cerca de 75-90%. A interacção pode também envolver inibição do CYP2C19.

A administração concomitante de omeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4). A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 75% da exposição ao atazanavir. Aumentar a dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A co-administração de omeprazol (20 mg uma vez por dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de aproximadamente 30% na exposição ao atazanavir em comparação com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia.

Digoxina

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg diários) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10%. A toxicidade da digoxina tem sido raramente notificada. No entanto recomenda-se precaução quando o omeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve então ser reforçada.

Clopidogrel

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

Outras substâncias activas

A absorção de posaconazol, erlotinib, cetoconazol e itraconazol é significativamente reduzida e por conseguinte a eficácia clínica pode ficar comprometida. Para o posaconazol e erlotinib o uso concomitante deve ser evitado.

Substâncias activas metabolizadas pelo CYP2C19

O omeprazol é um inibidor moderado do CYP2C19, o principal enzima metabolizador de omeprazol. Assim, o metabolismo concomitante de substâncias activas também metabolizadas pelo CYP2C19, pode ser diminuído e a exposição sistémica a estas substâncias aumentada. Exemplos de tais substâncias são R-varfarina e outros antagonistas da vitamina K, cilostazol, diazepam e fenitoína.

Cilostazol

O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a C_{max} e AUC de cilostazol em 18% e 26%, respectivamente, e um dos seus metabolitos activos em 29% e 69%, respectivamente.

Fenitoína

Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína durante as duas primeiras semanas após o início do tratamento com omeprazol e, em caso de ajuste da dose de fenitoína, deve ocorrer monitorização e ajuste adicional da dose após a suspensão do tratamento com omeprazol.

Mecanismo desconhecido

Saquinavir

A administração concomitante de omeprazol com saquinavir/ritonavir resultou em níveis plasmáticos aumentados até aproximadamente 70% para saquinavir associado a uma boa tolerabilidade em doentes infectados pelo VIH.

Tacrolimus

Tem sido relatado que a administração concomitante de omeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efectuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus, bem como da função renal (depuração da creatinina), e a dose de tacrolimus ajustada, se necessário.

Efeitos de outras substâncias activas na farmacocinética de omeprazol

Inibidores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Uma vez que o omeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, substâncias activas que inibem o CYP2C19 ou CYP3A4 (tais como claritromicina e voriconazol) podem conduzir a um aumento dos níveis séricos de omeprazol, por diminuírem a taxa de metabolismo do omeprazol. O tratamento concomitante com voriconazol resultou numa exposição a omeprazol superior ao dobro. Uma vez que, doses elevadas de omeprazol têm sido bem toleradas, o ajuste da dose de omeprazol não é normalmente necessário. No entanto, deve considerar-se o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático grave e se estiver indicado um tratamento a longo prazo.

Indutores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Substâncias activas que induzem o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como rifampicina e hipericão) podem conduzir a uma diminuição dos níveis séricos de omeprazol, por aumentarem a taxa de metabolismo do omeprazol.

4.6 Gravidez e aleitamento

Resultados de três estudos epidemiológicos prospectivos (mais de 1000 eventos de exposição) indicaram não haver reacções adversas de omeprazol na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. O omeprazol pode ser usado durante a gravidez.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer reacções adversas tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4.8). Se se sentirem afectados, os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

As seguintes reacções adversas medicamentosas foram identificadas ou alvo de suspeita no programa de ensaios clínicos com omeprazol e na pós-comercialização. Nenhuma foi relacionada com a dose. As reacções adversas listadas abaixo estão classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistemas de Órgãos (CSO). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção seguinte: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100a < 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000 a < 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000 a < 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO/frequência	Reacção adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros:	Leucopenia, trombocitopenia
Muito raros:	Agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade p. ex. febre, angioedema e reacção anafiláctica /choque
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros:	Hiponatremia
Muito raros:	Hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Insónia
Raros:	Agitação, confusão, depressão
Muito raros:	Agressão, alucinações
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesia, sonolência
Raros:	Perturbações do paladar
Afecções oculares	
Raros:	Visão turva
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros:	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vómitos
Raros:	Secura da boca, estomatite, candidíase gastrintestinal
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento dos enzimas hepáticos
Raros:	Hepatite com ou sem icterícia
Muito raros:	Insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Dermatite, prurido, erupções cutâneas, urticária
Raros:	Alopécia, fotossensibilidade
Muito raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET).
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raros:	Artralgia, mialgia
Muito raros:	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	
Raros:	Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito raros:	Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Mal-estar geral, edema periférico
Raros:	Sudação aumentada (hiperidrose)

Casos isolados de compromisso irreversível da visão foram notificados em doentes com situações clínicas críticas que receberam omeprazol por injeção intravenosa, sobretudo em doses elevadas, mas não foi estabelecida qualquer relação causal.

4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos da sobredosagem com omeprazol no Homem é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e foram recebidos relatórios ocasionais em que as doses orais únicas atingiram até 2,400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica recomendada habitual). Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, diarreia e cefaleias têm sido relatados. Foram também descritos casos isolados de apatia, depressão e confusão.

Os sintomas descritos têm sido transitórios, e não foram notificadas quaisquer consequências graves. A taxa de eliminação permaneceu inalterada (cinética de primeira ordem) com o aumento das doses. O tratamento, se necessário, é sintomático.

Doses intravenosas de até 270 mg num só dia e até 650 mg durante um período de 3 dias foram administradas em ensaios clínicos sem quaisquer reacções adversas relacionadas com a dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3. Aparelho Digestivo. Antiácidos e anti-ulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de protões.

Código ATC: A02B C01

Mecanismo de acção

O omeprazol, uma mistura racémica de dois enantiómeros, reduz a secreção ácida gástrica através dum mecanismo de acção altamente direccionado. É um inibidor específico da bomba ácida na célula parietal. Tem uma acção rápida e providencia controlo através da inibição reversível da secreção ácida gástrica com uma toma diária.

O omeprazol é uma base fraca e é concentrado e convertido na forma activa no ambiente altamente ácido dos canalículos intracelulares dentro da célula parietal, onde inibe o enzima $H^+ K^+ -ATPase$ – a bomba ácida. Este efeito na etapa final do processo de formação de ácido gástrico é dose-dependente e providencia uma inibição altamente eficaz tanto da secreção ácida basal, como da secreção ácida estimulada, independentemente do estímulo.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Efeito na secreção ácida gástrica

O omeprazole intravenoso produz uma inibição dose-dependente da secreção ácida gástrica no Homem. A fim de se alcançar imediatamente uma redução da acidez intragástrica similar à obtida com administração oral repetida de 20 mg, recomenda-se uma primeira dose intravenosa de 40 mg. Isto resulta numa diminuição imediata da acidez intragástrica e uma diminuição média ao longo de 24 horas em aproximadamente 90%, tanto para a injeção IV, como para a perfusão IV.

A inibição da secreção ácida está relacionada com a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) de omeprazol e não com a concentração plasmática efectiva num dado momento.

Não se observou taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

Efeito no H. Pylori

H. pylori está associado à úlcera péptica, incluindo a úlcera duodenal e a úlcera gástrica. *H. pylori* é um factor major no desenvolvimento de gastrite. *H. pylori* juntamente com a acidez gástrica são factores major no desenvolvimento de úlcera péptica. *H. pylori* é um factor major no desenvolvimento de gastrite atrofica, que está associada com um risco acrescido de desenvolver cancro gástrico.

A erradicação de *H. pylori* com omeprazol e antimicrobianos está associada a elevadas taxas de cura e remissão a longo prazo das úlceras pépticas.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento a longo prazo foram notificados quistos glandulares gástricos com uma frequência algo aumentada. Estas alterações são uma consequência fisiológica da pronunciada inibição da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis.

A diminuição da acidez gástrica por qualquer meio, incluindo os inibidores da bomba de protões, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal. O tratamento com medicamentos redutores da acidez pode conduzir a um risco ligeiramente aumentado de infecções gastrintestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter*

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

O volume de distribuição aparente em indivíduos saudáveis é aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal. O omeprazol liga-se às proteínas do plasma em 97%.

Metabolismo

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente da expressão polimórfica do CYP2C19, responsável pela formação de hidroxioimeprazol, o principal metabolito no plasma. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de omeprazol sulfona. Em consequência da elevada afinidade de omeprazol para o CYP2C19, existe um potencial de inibição competitiva e interacções medicamentosas metabólicas com outros substratos do CYP2C19. No entanto, dada a baixa afinidade para o CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos do CYP3A4. Adicionalmente, o omeprazol carece de um efeito inibitório sobre as principais enzimas do CYP.

Aproximadamente 3% da população Caucasiana e 15-20% da população Asiática carece de um enzima funcional CYP2C19 e são designados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos, o metabolismo de omeprazol é provavelmente catalisado principalmente pelo CYP3A4. Após administração repetida de 20 mg de omeprazol uma vez por dia, a AUC média foi 5 a 10 vezes superior em metabolizadores fracos do que em indivíduos que possuem um enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Os picos médios das concentrações plasmáticas foram também superiores, em 3 a 5 vezes. Estes dados não têm quaisquer implicações na posologia do omeprazol.

Excreção

A depuração plasmática total é cerca de 30-40 l/h após administração única. A semi-vida de eliminação plasmática do omeprazol é habitualmente inferior a uma hora, tanto após administração única, como após administração repetida uma vez por dia. O omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as administrações. Perto de 80% da dose de omeprazol é excretada como metabolitos na urina, e o restante nas fezes, primariamente proveniente da secreção biliar.

A AUC de omeprazol aumenta com a administração repetida devido a uma diminuição da depuração sistémica causada provavelmente por uma inibição do enzima CYP2C19 pelo omeprazol e/ou seus metabolitos (p.ex. a sulfona).

Nenhum metabolito revelou ter qualquer efeito na secreção ácida gástrica.

Populações especiais

Compromisso da função hepática

O metabolismo de omeprazol em doentes com disfunção hepática está comprometido, resultando numa AUC aumentada. O omeprazol não revelou qualquer tendência para acumular com administração uma vez por dia.

Compromisso da função renal

A farmacocinética de omeprazol, incluindo a biodisponibilidade sistémica e a taxa de eliminação, estão inalteradas em doentes com função renal reduzida.

Idosos

A taxa de metabolização de omeprazol é algo reduzida em indivíduos idosos (75–79 anos de idade).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia das células ECL e carcinóides gástricos, em estudos com ratos tratados com omeprazol durante toda a vida. Estas alterações são o resultado da hipergastrinémia sustentada secundária à inibição ácida. Resultados similares foram observados após tratamento com antagonistas dos receptores H₂, inibidores da bomba de protões e após fundectomia parcial. Assim, estas alterações não são devidas a um efeito directo de qualquer substância activa individual.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Frasco para injectáveis de substância activa:

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Ampola de solvente:

Ácido cítrico mono-hidratado (para ajuste de pH)

macrogol 400,

água para injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 2 anos.

Solução reconstituída:

Foi demonstrada estabilidade química e física no decurso da utilização, durante 4 horas a 25°C após reconstituição.

Sob o ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada de imediato, excepto se a reconstituição tiver sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter os recipientes na embalagem exterior para proteger da luz. Contudo, os frascos para injectáveis podem ser guardados sob luz interior normal fora da caixa até um período de 24 horas.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem combinada (I+II):

I: Substância seca num frasco para injectáveis de 10 ml de vidro incolor borossilicado, tipo I. Rolha de borracha bromobutílica, cápsula de alumínio e uma tampa plástica de polipropileno.

II: 10 ml de solvente numa ampola (vidro incolor borossilicado)

Apresentações: 1x40 mg (I+II), 5x40 mg (I+II) and 10x40 mg (I+II).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Losec solução injectável é obtido por dissolução da substância liofilizada no solvente fornecido. Não se deve utilizar qualquer outro solvente.

A estabilidade de omeprazol é influenciada pelo pH da solução injectável, razão pela qual não se deve utilizar outros solventes ou quantidades para a diluição. Soluções preparadas incorrectamente podem ser identificadas pela sua descoloração amarela a castanha e não podem ser utilizadas. Use apenas soluções límpidas, incolores ou castanho amarelado pálido.

Preparação

NOTA: As etapas 1 a 5 devem ser efectuadas em sequência imediata:

1. Com uma seringa retirar todo o solvente da ampola (10 ml).
2. Adicionar aproximadamente 5 ml de solvente ao frasco para injectáveis com o omeprazol liofilizado.
3. Retirar do frasco para injectáveis, tanto ar quanto possível de volta para a seringa. Isto facilitará a adição do restante solvente.
4. Adicionar o restante solvente ao frasco para injectáveis e certifique-se que a seringa está vazia.
5. Rodar e agitar o frasco para injectáveis de forma a garantir que todo o omeprazol liofilizado está dissolvido.

Losec solução injectável deve ser administrado apenas por injeção intravenosa e não deve ser adicionado a soluções de perfusão. Após reconstituição a injeção deve ser dada lentamente durante um período de pelo menos 2,5 minutos, a uma taxa máxima de 4 ml por minuto.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

[A ser completado nacionalmente]

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Para medicamentos não sujeitos a receita médica

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 10,3 mg de omeprazol magnésio equivalente a 10 mg de omeprazol

20 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 20,6 mg de omeprazol magnésio equivalente a 20 mg de omeprazol

Excipiente:

10 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 19–20 mg de sacarose.

20 mg: Cada comprimido gastrorresistente contém 19–20 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Losec 10 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimidos revestidos por película cor-de-rosa claro, oblongos, biconvexos, com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “10 mg” no outro lado contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

Losec 20 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimidos revestidos por película cor-de-rosa oblongos, biconvexos, com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “20 mg” no outro lado contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Losec comprimidos gastrorresistentes está indicado no tratamento dos sintomas de refluxo (p.ex. azia e regurgitação ácida) em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia em adultos

A dose recomendada é 20 mg uma vez por dia durante 14 dias.

Pode ser necessário tomar os comprimidos durante 2-3 dias consecutivos para alcançar melhoria dos sintomas.

A maioria dos doentes alcança o alívio completo da azia no prazo de 7 dias. Uma vez ocorrido o completo alívio dos sintomas, o tratamento deve ser suspenso.

Populações especiais

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

Doentes com compromisso da função hepática devem ser aconselhados pelo médico antes de tomarem Losec (ver secção 5.2).

Idosos (> 65 anos de idade)

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

Modo de administração

É recomendável tomar os comprimidos de Losec de manhã, ingeridos inteiros com meio copo de água. Os comprimidos não devem ser mastigados ou esmagados.

Para doentes com dificuldades de deglutição

Parta o comprimido para o dispersar numa colher cheia de água não gaseificada – se desejar, misture com algum sumo de fruta ou puré de maçã. A dispersão deve ser tomada de imediato (ou dentro de 30 minutos). A dispersão deve ser sempre agitada antes de beber e o resíduo lavado com meio copo de água. NÃO USAR leite ou água gaseificada. Os grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico não devem ser mastigados.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou a qualquer dos excipientes.

O omeprazol, como outros inibidores da bomba de prótons, não deve ser usado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (p. ex. perda de peso significativa não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematemesa ou melena) e quando se suspeita ou se está na presença de úlcera gástrica, deve excluir-se a possibilidade de malignidade, dado que o tratamento pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

A co-administração de atazanavir e inibidores da bomba de prótons não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de prótons for considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica rigorosa (p.ex. carga viral) em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; omeprazol 20 mg não deve ser excedido.

O omeprazol é um inibidor da CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, o potencial de interações com fármacos metabolizados por CYP2C19 deve ser considerado. Observa-se uma interação entre o clopidogrel e o omeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deverá ser desencorajado.

Losec comprimidos gastrorresistentes contém sacarose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência da sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

O tratamento com inibidores da bomba de prótons pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infeções gastrointestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter* (ver secção 5.1).

Doentes com sintomas recorrentes a longo prazo de indigestão ou azia, devem consultar o seu médico em intervalos regulares. Em especial, doentes com mais de 55 anos que estejam a tomar algum medicamento de venda livre (não sujeito a receita médica) para a indigestão ou azia, numa base diária devem informar o seu farmacêutico ou médico.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar o médico se:

- Já sofreram de úlcera gástrica ou foram submetidos a cirurgia gastrointestinal
- Estão em tratamento sintomático contínuo da indigestão ou azia há 4 semanas ou mais
- Têm icterícia ou doença hepática grave
- Tiverem mais de 55 anos e sintomas novos ou recentemente alterados

Os doentes não devem tomar omeprazol como medicamento preventivo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeitos do omeprazol na farmacocinética de outras substâncias activas

Substâncias activas com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica durante o tratamento com omeprazol pode aumentar ou diminuir a absorção de substâncias activas com uma absorção dependente do pH gástrico.

Nelfinavir, atazanavir

Os níveis plasmáticos de nelfinavir e atazanavir são diminuídos em caso de co-administração com omeprazol.

A administração concomitante de omeprazol com nelfinavir está contra-indicada (ver secção 4.3). A co-administração de omeprazol (40 mg uma vez por dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em cerca de 40% e a exposição média ao metabolito M8 farmacologicamente activo foi reduzida em cerca de 75-90%. A interacção pode também envolver inibição do CYP2C19.

A administração concomitante de omeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4). A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 75% da exposição ao atazanavir. Aumentar a dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A co-administração de omeprazol (20 mg uma vez por dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de aproximadamente 30% na exposição ao atazanavir em comparação com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia.

Digoxina

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg diários) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10%. A toxicidade da digoxina tem sido raramente notificada. No entanto recomenda-se precaução quando o omeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve então ser reforçada.

Clopidogrel

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

Outras substâncias activas

A absorção de posaconazol, erlotinib, cetoconazol e itraconazol é significativamente reduzida e por conseguinte a eficácia clínica pode ficar comprometida. Para o posaconazol e erlotinib o uso concomitante deve ser evitado.

Substâncias activas metabolizadas pelo CYP2C19

O omeprazol é um inibidor moderado do CYP2C19, o principal enzima metabolizador de omeprazol. Assim, o metabolismo concomitante de substâncias activas também metabolizadas pelo CYP2C19, pode ser diminuído e a exposição sistémica a estas substâncias aumentada. Exemplos de tais substâncias são R-varfarina e outros antagonistas da vitamina K, cilostazol, diazepam e fenitoína.

Cilostazol

O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a C_{max} e AUC de cilostazol em 18% e 26%, respectivamente, e um dos seus metabolitos activos em 29% e 69%, respectivamente.

Fenitoína

Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína durante as duas primeiras semanas após o início tratamento com omeprazol e, em caso de ajuste da dose de fenitoína, deve ocorrer monitorização e ajuste adicional da dose após a suspensão do tratamento com omeprazol.

Mecanismo desconhecido

Saquinavir

A administração concomitante de omeprazol com saquinavir/ritonavir resultou em níveis plasmáticos aumentados até aproximadamente 70% para saquinavir associado a uma boa tolerabilidade em doentes infectados pelo VIH.

Tacrolimus

Tem sido relatado que a administração concomitante de omeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efectuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus, bem como da função renal (depuração da creatinina), e a dose de tacrolimus ajustada se necessário.

Efeitos de outras substâncias activas na farmacocinética de omeprazol

Inibidores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Uma vez que o omeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, substâncias activas que inibem o CYP2C19 ou CYP3A4 (tais como claritromicina e voriconazol) podem conduzir a um aumento dos níveis séricos de omeprazol, por diminuírem a taxa de metabolismo do omeprazol. Tratamento concomitante com voriconazol resultou numa exposição a omeprazol superior ao dobro. Uma vez que, doses elevadas de omeprazol têm sido bem toleradas o ajuste da dose de omeprazol não é normalmente necessário. No entanto, deve considerar-se o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático grave e se estiver indicado um tratamento a longo prazo.

Indutores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Substâncias activas que induzem o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como rifampicina e hipericão) podem conduzir a uma diminuição dos níveis séricos de omeprazol, por aumentarem a taxa de metabolismo do omeprazol.

4.6 Gravidez e aleitamento

Resultados de três estudos epidemiológicos prospectivos (mais de 1000 eventos de exposição) indicaram não haver reacções adversas de omeprazol na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. O omeprazol pode ser usado durante a gravidez.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não é provável que o Losec afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer reacções adversas tais como tonturas perturbações visuais (ver secção 4.8). Se se sentirem afectados, os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

As seguintes reacções adversas medicamentosas foram identificadas ou alvo de suspeita no programa de ensaios clínicos com omeprazol e na pós-comercialização. Nenhuma foi relacionada com a dose. As reacções adversas listadas abaixo estão classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistemas de Órgãos (CSO). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção seguinte: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO/frequência	Reacção adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros:	Leucopenia, trombocitopenia
Muito raros:	Agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade p. ex. febre, angioedema e reacção anafiláctica /choque
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros:	Hiponatremia
Muito raros:	Hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Insónia
Raros:	Agitação, confusão, depressão
Muito raros:	Agressão, alucinações
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesia, sonolência
Raros:	Perturbações do paladar
Afecções oculares	
Raros:	Visão turva
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros:	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vómitos
Raros:	Secura da boca, estomatite, candidíase gastrintestinal
Afecções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento dos enzimas hepáticos
Raros:	Hepatite com ou sem icterícia
Muito raros:	Insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Dermatite, prurido, erupções cutâneas, urticária

Raros:	Alopécia, fotossensibilidade
Muito raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET).
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raros:	Artralgia, mialgia
Muito raros:	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	
Raros:	Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito raros:	Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Mal-estar geral, edema periférico
Raros:	Sudação aumentada (hiperidrose)

4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos da sobredosagem com omeprazol no Homem é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e foram recebidos relatórios ocasionais em que as doses orais únicas atingiram até 2,400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica recomendada habitual). Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, diarreia e cefaleias têm sido relatados. Foram também descritos casos isolados de apatia, depressão e confusão.

Os sintomas descritos relacionados com a sobredosagem de omeprazol têm sido transitórios, e não foram notificadas quaisquer consequências graves. A taxa de eliminação permaneceu inalterada (cinética de primeira ordem) com o aumento das doses. O tratamento, se necessário, é sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3. Aparelho Digestivo. Antiácidos e anti-ulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de prótons.

Código ATC: A02B C01

Mecanismo de acção

O omeprazol, uma mistura racémica de dois enantiómeros, reduz a secreção ácida gástrica através dum mecanismo de acção altamente direccionado. É um inibidor específico da bomba ácida na célula parietal. Tem uma acção rápida e providencia controlo através da inibição reversível da secreção ácida gástrica com uma toma diária.

O omeprazol é uma base fraca e é concentrado e convertido na forma activa no ambiente altamente ácido dos canalículos intracelulares dentro da célula parietal, onde inibe o enzima $H^+ K^+ -ATPase$ – a bomba ácida. Este efeito na etapa final do processo de formação de ácido gástrico é dose-dependente e providencia uma inibição altamente eficaz tanto da secreção ácida basal, como da secreção ácida estimulada, independentemente do estímulo.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Efeito na secreção ácida gástrica

A administração oral de omeprazol uma vez por dia providencia uma rápida e sustentada inibição da secreção ácida gástrica diurna e nocturna, com o efeito máximo alcançado dentro de 4 dias de tratamento. Com omeprazol 20 mg, um decréscimo médio de pelo menos 80% na acidez intragástrica

de 24-horas é então mantido em doentes com úlcera duodenal, com um decréscimo médio do pico da produção ácida após estimulação por pentagastrina em cerca de 70%, 24 horas após a administração.

A administração oral de omeprazol 20 mg mantém um pH intragástrico ≥ 3 durante um tempo médio de 17 horas do período de 24 horas em doentes de úlcera duodenal.

Em consequência da redução da secreção ácida e da acidez intragástrica, o omeprazol reduz/normaliza de forma dose-dependente a exposição ácida do esófago em doentes com doença de refluxo gastro-esofágico.

A inibição da secreção ácida está relacionada com a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) de omeprazol e não com a concentração plasmática efectiva num dado momento.

Não se observou taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento a longo prazo foram notificados quistos glandulares gástricos com uma frequência algo aumentada. Estas alterações são uma consequência fisiológica da pronunciada inibição da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis.

A diminuição da acidez gástrica por qualquer meio, incluindo os inibidores da bomba de protões, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal. O tratamento com medicamentos redutores da acidez pode conduzir a um risco ligeiramente aumentado de infecções gastrintestinais, tais como por *Salmonella* e *Campylobacter*.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O omeprazol e omeprazol magnésio são lábeis em meio ácido e portanto são administrados por via oral em grânulos com revestimento entérico, em cápsulas ou comprimidos. A absorção do omeprazol é rápida, com o pico dos níveis plasmáticos a ocorrer aproximadamente 1-2 horas após a toma. A absorção do omeprazol realiza-se no intestino delgado e é normalmente concluída ao fim de 3–6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem qualquer influência na biodisponibilidade. A disponibilidade sistémica (biodisponibilidade) duma administração oral única de omeprazol é aproximadamente 40%. Após administração repetida uma vez por dia, a biodisponibilidade aumenta para cerca de 60%.

Distribuição

O volume de distribuição aparente em indivíduos saudáveis é aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal. O omeprazol liga-se às proteínas do plasma em 97%.

Metabolismo

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente da expressão polimórfica do CYP2C19, responsável pela formação de hidroxiomeprazol, o principal metabolito no plasma. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de omeprazol sulfona. Em consequência da elevada afinidade de omeprazol para o CYP2C19, existe um potencial de inibição competitiva e interações medicamentosas metabólicas com outros substratos do CYP2C19. No entanto, dada a baixa afinidade para o CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos do CYP3A4. Adicionalmente, o omeprazol carece de um efeito inibitório sobre as principais enzimas do CYP.

Aproximadamente 3% da população Caucasiana e 15-20% da população Asiática carece de um enzima funcional CYP2C19 e são designados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos o metabolismo de omeprazol é provavelmente catalisado principalmente pelo CYP3A4. Após administração repetida de 20 mg de omeprazol uma vez por dia, a AUC média foi 5 a 10 vezes superior em metabolizadores fracos do que em indivíduos que possuem um enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Os picos médios das concentrações plasmáticas foram também superiores, em 3 a 5 vezes. Estes dados não têm quaisquer implicações na posologia do omeprazol.

Excreção

A semi-vida de eliminação plasmática do omeprazol é habitualmente inferior a uma hora, tanto após administração oral única, como após administração repetida uma vez por dia. O omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as administrações sem qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia. Perto de 80% da dose oral de omeprazol é excretada como metabolitos na urina, e o restante nas fezes, primariamente proveniente da secreção biliar.

A AUC de omeprazol aumenta com a administração repetida. Este aumento é dose-dependente e resulta numa relação não linear dose-AUC após administração repetida. Esta dependência do tempo e da dose é devida a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e da depuração sistémica causada provavelmente por uma inibição do enzima CYP2C19 pelo omeprazol e/ou seus metabolitos (p.ex. a sulfona).

Nenhum metabolito revelou ter qualquer efeito na secreção ácida gástrica.

Populações especiais

Compromisso da função hepática

O metabolismo de omeprazol em doentes com disfunção hepática está comprometido, resultando numa AUC aumentada. O omeprazol não revelou qualquer tendência para acumular com administração uma vez por dia.

Compromisso da função renal

A farmacocinética de omeprazol, incluindo a biodisponibilidade sistémica e a taxa de eliminação, estão inalteradas em doentes com função renal reduzida.

Idosos

A taxa de metabolização de omeprazol é algo reduzida em indivíduos idosos (75–79 anos de idade).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia das células ECL e carcinóides gástricos, em estudos com ratos tratados com omeprazol durante toda a vida. Estas alterações são o resultado da hipergastrinémia sustentada secundária à inibição ácida. Resultados similares foram observados após tratamento com antagonistas dos receptores H₂, inibidores da bomba de protões e após fundectomia parcial. Assim, estas alterações não são devidas a um efeito directo de qualquer substância activa individual.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina,
glicerilo, monostearato,
hidroxipropilcelulose,
hidroxipropilmetilcelulose,
estearato de magnésio,
copolímero de ácido metacrílico,
esferas de açúcar,
parafina,
macrogol (polietilenoglicol),
polissorbato,
povidona,
hidróxido de sódio (para ajuste de pH),
fumarato sódico de estearilo,
talco,
citrato de trietilo,
óxido de ferro,
dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Blister: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio.

10 mg: 7, 14, 28 comprimidos.

20 mg: 7, 14 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER
CARTONAGEM PARA FRASCO
RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas
Losec e nomes associados (ver Anexo I) mg cápsulas
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
omeprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 10 mg de omeprazol.
Cada cápsula contém 20 mg de omeprazol.
Cada cápsula contém 40 mg de omeprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Blister:

7 cápsulas
14 cápsulas
15 cápsulas
28 cápsulas
30 cápsulas
35 cápsulas (só 10 mg)
50 cápsulas (só 10 mg e 20 mg)
56 cápsulas (só 10 mg)
60 cápsulas (só 20 mg)
84 cápsulas (só 10 mg e 20 mg)

Frasco HDPE:

5 cápsulas
7 cápsulas
10 cápsulas (só 10 mg e 20 mg)
14 cápsulas
15 cápsulas
28 cápsulas
30 cápsulas
50 cápsulas (só 10 mg e 20 mg)

56 cápsulas (só 10 mg)
60 cápsulas
100 cápsulas (só 10 mg e 20 mg)
140 cápsulas
280 cápsulas
700 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Cartonagem para blister: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Cartonagem para frasco e rótulo: Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg
losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg
losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg

Embalagens hospitalares: Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
omeprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER

CARTONAGEM PARA FRASCO

CARTEIRA

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos gastrorresistentes

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

omeprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido gastrorresistente contém 10 mg de omeprazol.

Cada comprimido gastrorresistente contém 20 mg de omeprazol.

Cada comprimido gastrorresistente contém 40 mg de omeprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido gastrorresistente.

Blister:

5 comprimidos

7 comprimidos

10 comprimidos (só 10 mg)

14 comprimidos

15 comprimidos

25 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

56 comprimidos

60 comprimidos

84 comprimidos (só 10 mg e 20 mg)

90 comprimidos (só 10 mg e 20 mg)

98 comprimidos (só 20 mg)

100 comprimidos

560 comprimidos

Blisters destacáveis em dose unitária :

25 x 1 comprimidos

28 x 1 comprimidos
50 x 1 comprimidos
56 x 1 comprimidos (só 10 mg e 20 mg)
100 x 1 (só 20 mg)

Frasco HDPE:

7 comprimidos
14 comprimidos
15 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos (só 10 mg e 20 mg)
56 comprimidos (só 20 mg)
100 comprimidos
140 comprimidos (só 10 mg e 20 mg)
200 comprimidos (só 20 mg)
280 comprimidos (só 20 mg)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Cartonagem para blister e carteira: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Cartonagem para frasco e rótulo: Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg

losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg

losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg

Embalagens hospitalares: Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos gastrorresistentes
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
omeprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg pó para solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

omeprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém omeprazol sódico equivalente a 40 mg de omeprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cada frasco para injectáveis contém edetato dissódico e hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis x 40 mg
5 frascos para injectáveis x 40 mg
10 frascos para injectáveis x 40 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem hospitalar: Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg pó para solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

omeprazol

iv

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg pó e solvente para solução injectável (I+II)

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

omeprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém omeprazol sódico equivalente a 40 mg de omeprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

I. Pó para injectável

Cada frasco para injectáveis contém hidróxido de sódio.

II. Solvente para injectável

Cada ampola contém ácido cítrico monohidratado, macrogol 400 e água para injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 x 40 mg

5 x 40 mg

10 x 40 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem hospitalar: Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg Pó para injectável

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

omeprazol

iv

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para reconstituição de Losec e nomes associados (ver Anexo I) solução injectável

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

iv

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

**CARTONAGEM DE VENDA LIVRE PARA FRASCO E PARA BLISTER
CARTEIRA
RÓTULO DO FRASCO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
omeprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido gastrorresistente contém 10 mg de omeprazol.
Cada comprimido gastrorresistente contém 20 mg de omeprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido gastrorresistente.

Blister:

7 comprimidos

14 comprimidos

28 comprimidos (só 10 mg)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Cartonagem para blister Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento não sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para o tratamento de curto prazo dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia e regurgitação ácida) em adultos.

Tome **um comprimido de 20 mg** ou dois comprimidos de 10 mg uma vez por dia durante 14 dias.

Contacte o seu médico se não estiver livre de sintomas após este período.

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg

losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes
Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
omeprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

FOLHETOS INFORMATIVOS

Para medicamentos sujeitos a receita médica

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Omeprazol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Losec e para que é utilizado
2. Antes de tomar Losec
3. Como tomar Losec
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Losec
6. Outras informações

1. O QUE É LOSEC E PARA QUE É UTILIZADO

Losec contém a substância activa omeprazol. Pertence a um grupo de medicamentos chamados 'inibidores da bomba de prótons'. Actuam reduzindo a quantidade de ácido que é produzida pelo estômago.

Losec é utilizado para tratar as situações seguintes:

Em adultos:

- 'Doença de refluxo gastro-esofágico' (DRGE). Isto acontece quando o ácido do estômago escapa para o esófago (o tubo que liga a garganta ao estômago) causando dor, inflamação e azia.
- Úlceras na parte superior do intestino (úlceras duodenais) ou no estômago (úlceras gástricas).
- Úlceras infectadas por uma bactéria chamada '*Helicobacter pylori*'. Se sofre desta situação o médico pode também prescrever antibióticos para tratar a infecção e permitir a cura da úlcera.
- Úlceras causadas por medicamentos designados de AINEs (Anti-Inflamatórios Não Esteróides). Losec também pode ser usado para prevenir a formação de úlceras se estiver a tomar AINEs.
- Acidez excessiva no estômago provocada por um crescimento do pâncreas (síndrome de Zollinger-Ellison).

Em crianças:

Crianças com mais de 1 ano de idade e ≥ 10 kg

- 'Doença de refluxo gastro-esofágico' (DRGE). Isto acontece quando o ácido do estômago escapa para o esófago (o tubo que liga a garganta ao estômago) causando dor, inflamação e azia.

Nas crianças, os sintomas desta situação podem incluir o retorno do conteúdo do estômago à boca (regurgitação), má disposição (vómitos) e fraco aumento de peso.

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

- Úlceras infectadas por uma bactéria chamada '*Helicobacter pylori*'. Se o seu filho sofre desta situação o médico pode também prescrever antibióticos para tratar a infecção e permitir a cura da úlcera.

2. ANTES DE TOMAR LOSEC

Não tome Losec

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao omeprazol ou a qualquer outro componente de Losec.
- se tem alergia a medicamentos contendo outros inibidores da bomba de prótons (p.ex. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol).
- Se está a tomar um medicamento contendo nelfinavir (usado na infecção por VIH).

Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Losec.

Tome especial cuidado com Losec

Losec pode mascarar os sintomas de outras doenças. Portanto, se algum dos seguintes eventos lhe acontecer antes de começar a tomar Losec ou enquanto o está tomar, informe o seu médico imediatamente:

- Perde muito peso sem razão aparente e tem dificuldades em engolir.
- Tem dores de estômago ou indigestão.
- Começa a vomitar alimentos ou sangue.
- Tem fezes negras (fezes manchadas com sangue).
- Tem diarreia grave ou persistente, uma vez que o omeprazol tem sido associado a um pequeno aumento de diarreia infecciosa.
- Tem problemas de fígado graves.

Se toma Losec em tratamento de longa duração (mais de 1 ano) o seu médico irá provavelmente mantê-lo sob vigilância regular. Deverá comunicar quaisquer novos ou excepcionais sintomas e circunstâncias sempre que vê o seu médico.

Ao tomar Losec com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque Losec pode afectar o modo de acção de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem afectar o Losec.

Não tome Losec se está a tomar um medicamento contendo **nelfinavir** (usado para tratar a infecção por VIH).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Cetoconazol, itraconazol ou voriconazol (usados para tratar infecções causadas por fungos)
- Digoxina (usada para tratar problemas de coração)
- Diazepam (usado para tratar a ansiedade, relaxar os músculos ou na epilepsia)
- Fenitoína (usada na epilepsia). Se estiver a tomar fenitoína, o seu médico necessita de o monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec
- Medicamentos usados para manter o sangue mais fluído, tais como varfarina ou outros bloqueadores da vitamina K. O seu médico pode necessitar de o monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec
- Rifampicina (usada para tratar a tuberculose)
- Atazanavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Tacrolimus (em casos de transplante de órgãos)
- Hiperião (*Hypericum perforatum*) (usada para tratar depressão ligeira)
- Cilostazol (usado para tratar a claudicação intermitente)
- Saquinavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Clopidogrel (usado para prevenir coágulos sanguíneos (trombos))

Se o seu médico prescreveu os antibióticos amoxicilina e claritromicina junto com Losec para tratar úlceras causadas pela infecção por *Helicobacter pylori*, é muito importante que informe o seu médico acerca de quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar.

Ao tomar Losec com alimentos e bebidas

Pode tomar as cápsulas com alimentos ou de estômago vazio.

Gravidez e aleitamento

Antes de tomar Losec, informe o seu médico se estiver grávida ou a tentar engravidar. O seu médico irá decidir se pode tomar Losec durante este período.

O seu médico irá decidir se pode tomar Losec se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. Podem ocorrer efeitos secundários tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4). Se se sentir afectado, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Losec

Losec cápsulas contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR LOSEC

Tomar Losec sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico dir-lhe-á qual o número de cápsulas que deve tomar e durante quanto tempo as deverá tomar. Isto vai depender da sua condição e da sua idade.

As doses habituais são indicadas a seguir.

Adultos:

Para tratar os sintomas de DRGE, tais como **azia e regurgitação ácida**:

- Se o médico detectou que o seu canal de alimentação (esófago) foi ligeiramente danificado a dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 4-8 semanas. O seu médico pode dizer-lhe para tomar uma dose de 40 mg durante mais 8 semanas se o seu esófago não estiver ainda curado.
- A dose habitual após a cura do esófago é 10 mg uma vez por dia.
- Se o seu esófago não foi danificado, a dose habitual é 10 mg uma vez por dia.

Para tratar **úlceras na parte superior do intestino** (úlceras duodenais):

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 2 semanas. O seu médico pode dizer-lhe para tomar a mesma dose durante mais 2 semanas se a sua úlcera não estiver ainda curada.
- Se a úlcera não ficar completamente curada, a dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia durante 4 semanas.

Para tratar **úlceras no estômago** (úlceras gástricas):

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 4 semanas. O seu médico pode dizer-lhe para tomar a mesma dose durante mais 4 semanas se a sua úlcera não estiver ainda curada.
- Se a úlcera não ficar completamente curada, a dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia durante 8 semanas.

Para **prevenir** o regresso de **úlceras duodenais e gástricas**:

- A dose habitual é 10 mg ou 20 mg uma vez por dia. O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg uma vez por dia.

Para tratar **úlceras** duodenais e gástricas **causadas por AINEs** (Anti-Inflamatórios Não Esteróides):

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 4–8 semanas.

Para **prevenir úlceras duodenais e gástricas** se estiver a tomar **AINEs** :

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia.

Para tratar **úlceras causadas** pela infecção **por *Helicobacter pylori*** e para prevenir o seu regresso:

- A dose habitual é Losec 20 mg duas vezes por dia durante uma semana.
- O seu médico vai também dizer-lhe para tomar dois antibióticos entre a amoxicilina, claritromicina e metronidazol.

Para tratar a acidez excessiva no estômago causada por um **crescimento do pâncreas (síndrome de Zollinger-Ellison)**:

- A dose habitual é 60 mg por dia.
- O seu médico vai ajustar a dose dependendo das suas necessidades e vai também decidir durante quanto tempo necessita de tomar o medicamento.

Crianças:

Para tratar os sintomas de DRGE, tais como **azia e regurgitação ácida**:

- Crianças com mais de 1 ano de idade e com um peso corporal superior a 10 kg podem tomar Losec. A dose para crianças está baseada no peso da criança e o médico decidirá qual a dose correcta.

Para tratar **úlceras causadas** pela infecção **por *Helicobacter pylori*** e para prevenir o seu regresso:

- Crianças com mais de 4 anos de idade podem tomar Losec. A dose para crianças está baseada no peso da criança e o médico decidirá qual a dose correcta.
- O médico poderá também prescrever para a criança dois antibióticos chamados amoxicilina e claritromicina.

Tomar este medicamento

- É recomendável tomar as cápsulas de manhã.
- Pode tomar as cápsulas com alimentos ou de estômago vazio.
- As cápsulas devem ser engolidas inteiras com meio copo de água. Não mastigue ou esmague as cápsulas. Isto porque, as cápsulas contêm grânulos (pélete medicamentoso) revestidos que impedem o medicamento de ser destruído pelo ácido do estômago. É importante não danificar os grânulos (pélete medicamentoso).

Em caso de haver dificuldade em engolir as cápsulas

- Se você ou o seu filho, têm dificuldade em engolir as cápsulas:
 - Abra a cápsula e ingira o conteúdo directamente com meio copo de água ou misture o conteúdo num copo com água não gaseificada, ou qualquer sumo de fruta ácido (p.ex. maçã, laranja ou ananás) ou puré de maçã.
 - Agite sempre a mistura imediatamente antes de a beber (a mistura não será límpida). Beba então a mistura de imediato, ou dentro de 30 minutos.
 - Para assegurar que bebeu todo o medicamento, lave o copo muito bem com meio copo de água e beba o conteúdo. Os grânulos (pélete medicamentoso) sólidos contêm o medicamento – não os mastigue nem os esmague.

Se tomar mais Losec do que deveria

Se tomar mais Losec do que lhe foi prescrito pelo médico, contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Losec

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar. No entanto, se estiver quase na altura de tomar a próxima dose, ignore a dose esquecida. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Losec pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos secundários raros, mas graves, pare de tomar Losec e contacte um médico imediatamente:

- Dificuldade repentina em respirar, inchaço dos seus lábios, língua e garganta ou do corpo, erupção cutânea, perda de consciência ou dificuldade em engolir (reação alérgica grave).
- Vermelhidão da pele com bolhas ou descamação da pele. Também pode ocorrer a formação de bolhas graves e hemorragia nos lábios, olhos, boca, nariz e genitais. Isto poderá ser “Síndrome de Stevens-Johnson” ou “necrólise epidérmica tóxica”.
- Pele amarela, urina de cor escura e cansaço, que poderão ser sintomas de problemas de fígado.

Os efeitos secundários podem ocorrer com certa frequência, conforme definida a seguir:

Muito frequentes:	Afectam mais do que 1 utilizador em cada 10
Frequentes:	Afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 100
Pouco frequentes:	Afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
Raros:	Afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
Muito raros:	Afectam menos do que 1 utilizador em cada 10.000
Desconhecidos:	a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes

- Dor de cabeça.
- Efeitos no seu estômago ou intestinos: diarreia, dor de estômago, prisão de ventre, libertação de gases com mais frequência (flatulência).
- Mal-estar geral (náuseas e vômitos).

Efeitos secundários pouco frequentes

- Inchaço dos pés e tornozelos.
- Dificuldade em adormecer (insónia).
- Tonturas, sensação de formigamento tipo “picadas de agulhas”, sonolência.
- Sensação de andar à roda (vertigens).
- Alteração nas análises sanguíneas que mostram como o fígado funciona.
- Erupção cutânea, urticária e comichão na pele.
- Sensação de mal-estar geral e falta de energia.

Efeitos secundários raros

- Alterações no sangue tais como redução do número das células brancas ou plaquetas. Isto pode causar fraqueza, nódoas negras ou infecções com mais facilidade.
- Reacções alérgicas, por vezes muito graves, incluindo inchaço dos lábios, língua e garganta, febre, dificuldade em respirar.
- Níveis baixos de sódio no sangue. Isto pode causar fraqueza, mal-estar (vômitos) e câibras.
- Sensação de agitação, confusão ou depressão.
- Alteração do paladar.
- Problemas da vista tais como visão desfocada.
- Sensação repentina de dificuldade de respirar ou de falta de ar (broncospasmo).

- Boca seca.
- Inflamação no interior da boca.
- Infecção designada por "afta" que pode afectar o intestino e é causado por um fungo.
- Problemas hepáticos, incluindo icterícia, que pode originar pele amarela, urina de cor escura e cansaço.
- Perda de cabelo (alopécia).
- Erupção da pele quando exposta ao sol.
- Dores nas articulações (artralgia) e dores musculares (mialgia).
- Problemas renais graves (nefrite intersticial)
- Aumento da sudação.

Efeitos secundários muito raros

- Alterações na contagem de células do sangue incluindo agranulocitose (falta de células brancas).
- Agressividade.
- Ver, sentir e ouvir coisas que não existem (alucinações).
- Problemas graves do fígado que levam a insuficiência hepática e a inflamação no cérebro.
- Início repentino de erupção cutânea grave, formação de bolhas ou descamação da pele. Isto pode estar associado a febres elevadas e dores nas articulações (Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Fraqueza muscular.
- Desenvolvimento das mamas no homem.
- Hipomagnesemia.

Losec pode em casos muito raros afectar as células sanguíneas brancas originando uma deficiência imunitária. Se tiver uma infecção com sintomas como febre com uma condição geral diminuída **grave** ou febre com sintomas de uma infecção local como dor no pescoço, garganta ou boca ou dificuldades em urinar, deve contactar o quanto antes o seu médico, para que seja possível detectar a falta de células sanguíneas brancas (agranulocitose) através de análises sanguíneas. É importante para si que dê informação sobre a sua medicação nesta altura.

Não fique alarmado com esta lista de possíveis efeitos secundários. Poderá não sentir nenhum deles. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR LOSEC

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Losec após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Guarde o blister na embalagem de origem ou mantenha o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Losec

- A substância activa é o omeprazol. Losec cápsulas contém 10 mg, 20 mg ou 40 mg de omeprazol.
- Os outros componentes são hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, lactose anidra, estearato de magnésio, manitol, copolímero de ácido metacrílico, celulose microcristalina, macrogol (polietilenoglicol), laurilsulfato de sódio, óxido de ferro, dióxido de titânio, gelatina, tinta de impressão (contendo shellac, hidróxido de amónia, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro).

Qual o aspecto de Losec e conteúdo da embalagem

- Losec 10 mg cápsulas têm um corpo cor-de-rosa, com a impressão “10”, e uma cabeça cor-de-rosa com a impressão “A/OS”.
- Losec 20 mg cápsulas têm um corpo cor-de-rosa, com a impressão “20”, e uma cabeça castanho avermelhado com a impressão “A/OM”.
- Losec 40 mg cápsulas têm um corpo castanho avermelhado, com a impressão “40”, e uma cabeça castanho avermelhado com a impressão “A/OL”.

Apresentações:

- 10 mg:
 - Frascos HDPE de 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100 cápsulas; embalagens hospitalares de 140, 280 ou 700 cápsulas.
 - Blisters de 7, 14, 15, 28, 30, 35, 50, 56 e 84 cápsulas.
- 20 mg:
 - Frascos HDPE de 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 100 cápsulas; embalagens hospitalares de 140, 280, ou 700 cápsulas.
 - Blisters de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 84 cápsulas.
- 40 mg:
 - Frascos HDPE de 5, 7, 14, 15, 28, 30 ou 60 cápsulas; embalagens; hospitalares de 140, 280, ou 700 cápsulas.
 - Blisters de 7, 14, 15, 28 ou 30 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos gastrorresistentes

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Omeprazol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Losec e para que é utilizado
2. Antes de tomar Losec
3. Como tomar Losec
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Losec
6. Outras informações

1. O QUE É LOSEC E PARA QUE É UTILIZADO

Losec comprimidos gastrorresistentes contém a substância activa omeprazol. Pertence a um grupo de medicamentos chamados ‘inibidores da bomba de prótons’. Actuam reduzindo a quantidade de ácido que é produzida pelo estômago.

Losec é utilizado para tratar as situações seguintes:

Em adultos:

- ‘Doença de refluxo gastro-esofágico’ (DRGE). Isto acontece quando o ácido do estômago escapa para o esófago (o tubo que liga a garganta ao estômago) causando dor, inflamação e azia.
- Úlceras na parte superior do intestino (úlceras duodenais) ou no estômago (úlceras gástricas).
- Úlceras infectadas por uma bactéria chamada ‘*Helicobacter pylori*’. Se sofre desta situação o médico pode também prescrever antibióticos para tratar a infecção e permitir a cura da úlcera.
- Úlceras causadas por medicamentos designados de AINEs (Anti-Inflamatórios Não Esteróides). Losec também pode ser usado para prevenir a formação de úlceras se estiver a tomar AINEs.
- Acidez excessiva no estômago provocada por um crescimento do pâncreas (síndrome de Zollinger-Ellison).

Em crianças:

Crianças com mais de 1 ano de idade e ≥ 10 kg

- ‘Doença de refluxo gastro-esofágico’ (DRGE). Isto acontece quando o ácido do estômago escapa para o esófago (o tubo que liga a garganta ao estômago) causando dor, inflamação e azia.

Nas crianças, os sintomas desta situação podem incluir o retorno do conteúdo do estômago à boca (regurgitação), má disposição (vómitos) e fraco aumento de peso.

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

- Úlceras infectadas por uma bactéria chamada '*Helicobacter pylori*'. Se o seu filho sofre desta situação o médico pode também prescrever antibióticos para tratar a infecção e permitir a cura da úlcera.

2. ANTES DE TOMAR LOSEC

Não tome Losec

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao omeprazol ou a qualquer outro componente de Losec.
- se tem alergia a medicamentos contendo outros inibidores da bomba de prótons (p.ex. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol).
- Se está a tomar um medicamento contendo nelfinavir (usado na infecção por VIH)

Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Losec.

Tome especial cuidado com Losec

Losec pode mascarar os sintomas de outras doenças. Portanto, se algum dos seguintes eventos lhe acontecer antes de começar a tomar Losec ou enquanto o está tomar, informe o seu médico imediatamente:

- Perde muito peso sem razão aparente e tem dificuldades em engolir.
- Tem dores de estômago ou indigestão.
- Começa a vomitar alimentos ou sangue.
- Tem fezes negras (fezes manchadas com sangue).
- Tem diarreia grave ou persistente, uma vez que o omeprazol tem sido associado a um pequeno aumento de diarreia infecciosa.
- Tem problemas de fígado graves.

Se toma Losec em tratamento de longa duração(mais de 1 ano) o seu médico irá provavelmente mantê-lo sob vigilância regular. Deverá comunicar quaisquer novos e excepcionais sintomas e circunstâncias sempre que vê o seu médico.

Ao tomar Losec com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque Losec pode afectar o modo de acção de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem afectar o Losec.

Não tome Losec se está a tomar um medicamento contendo **nelfinavir** (usado para tratar a infecção por VIH).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Cetoconazol, itraconazol ou voriconazol (usados para tratar infecções causadas por fungos).
- Digoxina (usada para tratar problemas de coração)
- Diazepam (usado para tratar a ansiedade, relaxar os músculos ou na epilepsia).
- Fenitoína (usada na epilepsia). Se estiver a tomar fenitoína, o seu médico necessita de o monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Medicamentos usados para manter o sangue mais fluído, tais como varfarina ou outros bloqueadores da vitamina K. O seu médico pode necessitar de monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Rifampicina (usada para tratar a tuberculose)
- Atazanavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Tacrolimus (em casos de transplante de órgãos)
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) (usada para tratar depressão ligeira)
- Cilostazol (usado para tratar a claudicação intermitente)
- Saquinavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Clopidogrel (usado para prevenir coágulos sanguíneos (trombos))

Se o seu médico prescreveu os antibióticos amoxicilina e claritromicina junto com Losec para tratar úlceras causadas pela infecção por *Helicobacter pylori*, é muito importante que informe o seu médico acerca de quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar.

Ao tomar Losec com alimentos e bebidas

Pode tomar os comprimidos com alimentos ou de estômago vazio.

Gravidez e aleitamento

Antes de tomar Losec, informe o seu médico se estiver grávida ou a tentar engravidar. O seu médico irá decidir se pode tomar Losec durante este período.

O seu médico irá decidir se pode tomar Losec se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. Podem ocorrer efeitos secundários tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4). Se se sentir afectado, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Losec

Losec comprimidos gastrorresistentes contém sacarose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR LOSEC

Tomar Losec sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico dir-lhe-á qual o número de comprimidos que deve tomar e durante quanto tempo os deverá tomar. Isto vai depender do seu estado e da sua idade.

As doses habituais são indicadas a seguir.

Adultos:

Para tratar os sintomas de DRGE, tais como **azia e regurgitação ácida**:

- Se o médico detectou que o seu canal de alimentação (esófago) foi ligeiramente danificado a dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 4-8 semanas. O seu médico pode dizer-lhe para tomar uma dose de 40 mg durante mais 8 semanas se o seu esófago não estiver ainda curado.
- A dose habitual após a cura do esófago é 10 mg uma vez por dia.
- Se o seu esófago não foi danificado, a dose habitual é 10 mg uma vez por dia.

Para tratar **úlceras na parte superior do intestino** (úlceras duodenais):

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 2 semanas. O seu médico pode dizer-lhe para tomar a mesma dose durante mais 2 semanas se a sua úlcera não estiver ainda curada.
- Se a úlcera não ficar completamente curada, a dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia durante 4 semanas.

Para tratar **úlceras no estômago** (úlceras gástricas):

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 4 semanas. O seu médico pode dizer-lhe para tomar a mesma dose durante mais 4 semanas se a sua úlcera não estiver ainda curada.
- Se a úlcera não ficar completamente curada, a dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia durante 8 semanas.

Para **prevenir** o regresso de **úlceras duodenais e gástricas**:

- A dose habitual é 10 mg ou 20 mg uma vez por dia. O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg uma vez por dia.

Para tratar **úlceras** duodenais e gástricas **causadas por AINEs** (Anti-Inflamatórios Não Esteróides):

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia durante 4–8 semanas.

Para **prevenir úlceras duodenais e gástricas** se estiver a tomar **AINEs** :

- A dose habitual é 20 mg uma vez por dia.

Para tratar **úlceras causadas** pela infecção **por *Helicobacter pylori*** e para prevenir o seu regresso:

- A dose habitual é Losec 20 mg duas vezes por dia durante uma semana.
- O seu médico vai também dizer-lhe para tomar dois antibióticos entre a amoxicilina, claritromicina e metronidazol.

Para tratar a acidez excessiva no estômago causada por um **crescimento do pâncreas (síndrome de Zollinger-Ellison)**:

- A dose habitual é 60 mg por dia.
- O seu médico vai ajustar a dose dependendo das suas necessidades e vai também decidir durante quanto tempo necessita de tomar o medicamento.

Crianças:

Para tratar os sintomas de DRGE, tais como **azia e regurgitação ácida**:

- Crianças com mais de 1 ano de idade e com um peso corporal superior a 10 kg podem tomar Losec. A dose para crianças está baseada no peso da criança e o médico decidirá qual a dose correcta.

Para tratar **úlceras causadas** pela infecção **por *Helicobacter pylori*** e para prevenir o seu regresso:

- Crianças com mais de 4 anos de idade podem tomar Losec. A dose para crianças está baseada no peso da criança e o médico decidirá qual a dose correcta.
- O médico poderá também prescrever para a criança dois antibióticos chamados amoxicilina e claritromicina.

Tomar este medicamento

- É recomendável tomar os comprimidos de manhã.
- Pode tomar os comprimidos com alimentos ou de estômago vazio.
- Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com meio copo de água. Não mastigue ou esmague os comprimidos. Isto porque, os comprimidos contêm grânulos (pélete medicamentoso) revestidos que impedem o medicamento de ser destruído pelo ácido do estômago. É importante não danificar os grânulos (pélete medicamentoso).

Em caso de haver dificuldade em engolir os comprimidos

- Se você ou o seu filho, têm dificuldade em engolir os comprimidos:
 - Parta o comprimido para o dispersar numa colher cheia de água (não gaseificada), e misture com sumo de fruta ácido (p.ex. maçã, laranja ou ananás) ou puré de maçã.
 - Agite sempre a mistura imediatamente antes de a beber (a mistura não será límpida). Beba então a mistura de imediato, ou dentro de 30 minutos.
 - Para assegurar que bebeu todo o medicamento, lave o copo muito bem com meio copo de água e beba o conteúdo. **Não usar** leite ou água gaseificada Os grânulos (pélete medicamentoso) sólidos contêm o medicamento – não os mastigue nem os esmague.

Se tomar mais Losec do que deveria

Se tomar mais Losec do que lhe foi prescrito pelo médico, contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Losec

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar. No entanto, se estiver quase na altura de tomar a próxima dose, ignore a dose esquecida. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Losec pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos secundários raros, mas graves, pare de tomar Losec e contacte um médico imediatamente:

- Dificuldade repentina em respirar, inchaço dos seus lábios, língua e garganta ou do corpo, erupção cutânea, perda de consciência ou dificuldade em engolir (reação alérgica grave).
- Vermelhidão da pele com bolhas ou descamação da pele. Também podem ocorrer a formação de bolhas graves e hemorragia nos lábios, olhos, boca, nariz e genitais. Isto poderá ser “Síndrome de Stevens-Johnson” ou “necrólise epidérmica tóxica”.
- Pele amarela, urina de cor escura e cansaço que poderão ser sintomas de problemas de fígado.

Os efeitos secundários podem ocorrer com certa frequência, conforme definida a seguir:

Muito frequentes:	afectam mais do que 1 utilizador em cada 10
Frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 100
Pouco frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
Raros:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
Muito raros:	afectam menos do que 1 utilizador em cada 10.000
Desconhecidos:	a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes

- Dor de cabeça.
- Efeitos no seu estômago ou intestinos: diarreia, dor de estômago, prisão de ventre, libertação de gases com mais frequência (flatulência).
- Mal-estar geral (náuseas e vômitos).

Efeitos secundários pouco frequentes

- Inchaço dos pés e tornozelos.
- Dificuldade em adormecer (insónia).
- Tonturas, sensação de formigueiro tipo “picadas de agulhas”, sonolência.
- Sensação de andar à roda (vertigens).
- Alteração nas análises sanguíneas que mostram como o fígado funciona.
- Erupção cutânea, urticária e comichão na pele.
- Sensação de mal-estar geral e falta de energia.

Efeitos secundários raros

- Alterações no sangue tais como redução do número das células brancas ou plaquetas. Isto pode causar fraqueza, nódoas negras e ou infecções com mais facilidade.
- Reações alérgicas, por vezes muito graves, incluindo inchaço dos lábios, língua e garganta, febre, dificuldade em respirar.
- Níveis baixos de sódio no sangue. Isto pode causar fraqueza, mal-estar (vômitos) e câibras.
- Sensação de agitação, confusão ou depressão.
- Alteração do paladar.
- Problemas da vista tais como visão desfocada.
- Sensação repentina de dificuldade de respirar ou de falta de ar (brôncoespasmo).
- Boca seca.

- Inflamação no interior da boca.
- Infecção designada por "afta" que pode afectar o intestino e é causado por um fungo.
- Problemas hepáticos, incluindo icterícia, que pode originar pele amarela, urina de cor escura e cansaço.
- Perda de cabelo (alopécia).
- Erupção da pele quando exposta ao sol.
- Dores nas articulações (artralgia) e dores musculares (mialgia).
- Problemas renais graves (nefrite intersticial)
- Aumento da sudorese.

Efeitos secundários muito raros

- Alterações na contagem de células do sangue incluindo agranulocitose (falta de células brancas).
- Agressividade.
- Ver, sentir e ouvir coisas que não existem (alucinações).
- Problemas graves do fígado que levam a insuficiência hepática e inflamação no cérebro.
- Início repentino de erupção cutânea grave, formação de bolhas ou descamação da pele. Isto pode estar associado a febres elevadas e dores nas articulações (Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Fraqueza muscular.
- Desenvolvimento das mamas no homem.
- Hipomagnesemia.

Losec pode em casos muito raros afectar as células sanguíneas brancas originando uma deficiência imunitária. Se tiver uma infecção com sintomas como febre com uma condição geral diminuída **grave** ou febre com sintomas de uma infecção local como dor no pescoço, garganta ou boca ou dificuldades em urinar, deve contactar o quanto antes o seu médico, para que seja possível detectar a falta de células sanguíneas brancas (agranulocitose) através de análises sanguíneas. É importante para si que dê informação sobre a sua medicação nesta altura.

Não fique alarmado com esta lista de possíveis efeitos secundários. Poderá não sentir nenhum deles. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR LOSEC

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Losec após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C.
- Guarde o blister na embalagem de origem ou mantenha o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Losec

- A substância activa é o omeprazol. Losec comprimidos gastrorresistentes contém omeprazol magnésio correspondente a 10 mg, 20 mg ou 40 mg de omeprazol.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, glicerilo monostearato, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico, esferas de açúcar, parafina, macrogol (polietilenoglicol), polissorbato, povidona, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), fumarato sódico de estearilo, talco, citrato de trietilo, óxido de ferro, dióxido de titânio.

Qual o aspecto de Losec e conteúdo da embalagem

- Losec 10 mg comprimidos gastrorresistentes são cor-de-rosa claro, gravados com com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “10 mg” no outro lado.
- Losec 20 mg comprimidos gastrorresistentes são cor-de-rosa. gravados com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “20 mg” no outro lado.
- Losec 40 mg comprimidos gastrorresistentes são castanho-avermelhado escuro. gravados com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “40 mg” no outro lado.

Apresentações:

- 10 mg:
 - Frascos HDPE de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 140 comprimidos.
 - Blisters de 5, 7, 10, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 560 comprimidos.
 - Blisters destacáveis em dose unitária (embalagem hospitalar) de 25 x 1, 28 x 1, 50 x 1, 56 x 1 comprimidos.
- 20 mg:
 - Frascos HDPE de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 100 comprimidos; embalagens hospitalares de 140, 200, 280 comprimidos.
 - Blisters de 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 560 comprimidos.
 - Blisters destacáveis em dose unitária (embalagens hospitalares) de 25 x 1, 28 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 100 x 1 comprimidos.
- 40 mg:
 - Frascos HDPE de 7, 14, 15, 28, 30, 100 comprimidos.
 - Blisters de 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 100 comprimidos; embalagem hospitalar de 560 comprimidos.
 - Blisters destacáveis em dose unitária (embalagens hospitalares) de 25 x 1, 28 x 1, 50 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg pó para solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Omeprazol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Losec e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado Losec
3. Como é administrado Losec
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Losec
6. Outras informações

1. O QUE É LOSEC E PARA QUE É UTILIZADO

Losec contém a substância activa omeprazol. Pertence a um grupo de medicamentos chamados 'inibidores da bomba de protões'. Actuam reduzindo a quantidade de ácido que é produzida pelo estômago.

Losec pó para solução para perfusão pode ser utilizado como alternativa à terapêutica oral.

2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO LOSEC

Não lhe deve ser administrado Losec

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao omeprazol ou a qualquer outro componente de Losec.
- se tem alergia a outros medicamentos inibidores da bomba de protões (p.ex. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol).
- Se está a tomar um medicamento contendo nelfinavir (usado na infecção por VIH)

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Losec.

Tome especial cuidado com Losec

Losec pode mascarar os sintomas de outras doenças. Portanto, se algum dos seguintes eventos lhe acontecer antes ou depois de lhe ser administrado Losec, informe o seu médico imediatamente:

- Perde muito peso sem razão aparente e tem dificuldades em engolir.
- Tem dores de estômago ou indigestão.
- Começa a vomitar alimentos ou sangue.
- Tem fezes negras (fezes manchadas com sangue).
- Tem diarreia grave ou persistente, uma vez que o omeprazol tem sido associado a um pequeno aumento de diarreia infecciosa.
- Tem problemas de fígado graves.

Ao utilizar outros medicamentos

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque, Losec pode afectar o modo de acção de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem afectar o Losec.

Não lhe deve ser administrado Losec se está a tomar um medicamento contendo **nelfinavir** (usado para tratar a infecção por VIH).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Cetoconazol, itraconazol ou voriconazol (usados para tratar infecções causadas por fungos).
- Digoxina (usada para tratar problemas de coração)
- Diazepam (usado para tratar a ansiedade, relaxar os músculos ou na epilepsia).
- Fenitoína (usada na epilepsia). Se estiver a tomar fenitoína, o seu médico necessita de o monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Medicamentos usados para manter o sangue fluído, tais como varfarina ou outros bloqueadores da vitamina K. O seu médico pode necessitar de monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Rifampicina (usada para tratar a tuberculose)
- Atazanavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Tacrolimus (em casos de transplante de órgãos)
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) (usada para tratar depressão ligeira)
- Cilostazol (usado para tratar a claudicação intermitente)
- Saquinavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Clopidogrel (usado para prevenir coágulos sanguíneos (trombos))

Se o seu médico prescreveu os antibióticos amoxicilina e claritromicina junto com Losec para tratar úlceras causadas pela infecção por *Helicobacter pylori*, é muito importante que informe o seu médico acerca de quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar.

Gravidez e aleitamento

Antes de lhe ser administrado Losec, informe o seu médico se estiver grávida ou a tentar engravidar. O seu médico irá decidir se lhe pode ser administrado Losec durante este período.

O seu médico irá decidir se pode tomar Losec se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. Podem ocorrer efeitos secundários tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4). Se se sentir afectado, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

3. COMO É ADMINISTRADO LOSEC

- Losec pode ser administrado a adultos incluindo a idosos.
- A experiência com Losec para o uso intravenoso em crianças é limitada.

Administração de Losec

- Losec ser-lhe-á administrado por um médico que irá decidir a quantidade de que vai necessitar.
- O medicamento ser-lhe-á administrado como uma perfusão numa das suas veias.

Se lhe for administrado mais Losec do que devia ser

Se acha que lhe foi administrado demasiado Losec, contacte o seu médico imediatamente.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Losec pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos secundários raros mas graves, pare de utilizar Losec e contacte um médico imediatamente:

- Dificuldade repentina em respirar, inchaço dos seus lábios, língua e garganta ou do corpo, erupção cutânea, perda de consciência ou dificuldade em engolir (reação alérgica grave).
- Vermelhidão da pele com bolhas ou descamação da pele. Também pode ocorrer a formação de bolhas graves e hemorragia nos lábios, olhos, boca, nariz e genitais. Isto poderá ser “Síndrome de Stevens-Johnson” ou “necrólise epidérmica tóxica”.
- Pele amarela, urina de cor escura e cansaço que poderão ser sintomas de problemas de fígado.

Os efeitos secundários podem ocorrer com certa frequência, conforme definida a seguir:

Muito frequentes:	afectam mais do que 1 utilizador em cada 10
Frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 100
Pouco frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
Raros:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
Muito raros:	afectam menos do que 1 utilizador em cada 10.000
Desconhecidos:	a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes

- Dor de cabeça.
- Efeitos no seu estômago ou intestinos: diarreia, dor de estômago, prisão de ventre, libertação de gases com mais frequência (flatulência).
- Mal-estar geral (náuseas e vômitos).

Efeitos secundários pouco frequentes

- Inchaço dos pés e tornozelos.
- Dificuldade em adormecer (insónia).
- Tonturas, sensação de formigueiro tipo “picadas de agulhas”, sonolência.
- Sensação de andar à roda (vertigens).
- Alteração nas análises sanguíneas que mostram como o fígado funciona.
- Erupção cutânea, urticária e comichão na pele.
- Sensação de mal-estar geral e falta de energia.

Efeitos secundários raros

- Alterações no sangue tais como redução do número das células brancas ou plaquetas. Isto pode causar fraqueza, nódoas negras ou infeções com mais facilidade.
- Reações alérgicas, por vezes muito graves, incluindo inchaço dos lábios, língua e garganta, febre, dificuldade em respirar.
- Níveis baixos de sódio no sangue. Isto pode causar fraqueza, mal-estar (vômitos) e câibras.
- Agitação, confusão ou depressão.
- Alteração do paladar.
- Problemas da vista tais como visão desfocada.
- Sensação repentina de dificuldade de respirar ou de falta de ar (broncospasmo).
- Boca seca.
- Inflamação no interior da boca.
- Infecção designada por "afta" que pode afectar o intestino e é causado por um fungo.
- Problemas hepáticos, incluindo icterícia, o que pode originar pele amarela, urina de cor escura e cansaço.
- Perda de cabelo (alopécia).
- Erupção da pele quando exposta ao sol.
- Dores nas articulações (artralgia) e dores musculares (mialgia).
- Problemas renais graves (nefrite intersticial)
- Aumento da sudação.

Efeitos secundários muito raros

- Alterações na contagem de células do sangue incluindo agranulocitose (falta de células brancas).
- Agressividade.
- Ver, sentir e ouvir coisas que não existem (alucinações).
- Problemas graves do fígado que levam a insuficiência hepática e inflamação no cérebro.
- Início repentino de erupção cutânea grave, formação de bolhas ou descamação da pele. Isto pode estar associado a febres elevadas e dores nas articulações (Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Fraqueza muscular.
- Desenvolvimento das mamas no homem.
- Hipomagnesemia.

Casos isolados de alteração irreversível da visão foram notificados em doentes com situações clínicas críticas que foram tratados com omeprazol por via intravenosa, sobretudo em doses elevadas, mas não foi estabelecida qualquer relação causal.

Losec pode em casos muito raros afectar as células sanguíneas brancas originando uma deficiência imunitária. Se tiver uma infecção com sintomas como febre com uma condição geral diminuída **grave** ou febre com sintomas de uma infecção local como dor no pescoço, garganta ou boca ou dificuldades em urinar, deve contactar o quanto antes o seu médico, para que seja possível detectar a falta de células sanguíneas brancas (agranulocitose) através de análises sanguíneas. É importante para si que dê informação sobre a sua medicação nesta altura.

Não fique alarmado com esta lista de possíveis efeitos secundários. Poderá não sentir nenhum deles. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR LOSEC

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Losec após o prazo de validade impresso no frasco para injectáveis e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C. Guarde na embalagem de origem para proteger da luz.
- *Validade após reconstituição:*
Solução para perfusão reconstituída com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) deve ser usada dentro 12 horas após preparação.
Solução para perfusão reconstituída com solução de glucose a 50 mg/ml (5%) deve ser usada dentro 6 horas após preparação.

Sob o ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada de imediato, excepto se a reconstituição tiver sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Losec

- A substância activa é o omeprazol. Cada frasco para injectáveis com pó para solução para perfusão contém omeprazol sódico, equivalente a 40 mg de omeprazol.

- Os outros componentes são edetato dissódico e hidróxido de sódio.

Qual o aspecto de Losec e conteúdo da embalagem

Losec 40 mg pó para solução para perfusão (pó para perfusão) vem num frasco para injectáveis.

O pó seco contido no frasco é preparado numa solução antes de lhe ser administrado.

Apresentações: Frascos para injectáveis 1x40 mg, 5x40 mg e 10x40 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

<-----

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de cuidados de saúde:

O conteúdo total de cada frasco para injectáveis deve ser dissolvido em aproximadamente 5 ml e depois imediatamente diluído para 100 ml. Deve utilizar-se solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose a 50 mg/ml (5%). A estabilidade de omeprazol é influenciada pelo pH da solução para perfusão, razão pela qual não se deve utilizar outros solventes ou quantidades para a diluição.

Preparação

1. Com uma seringa retirar 5 ml da solução para perfusão do frasco ou do saco de perfusão de 100 ml.
2. Adicionar este volume de solução para perfusão ao frasco para injectáveis com o omeprazol liofilizado, misturar bem certificando-se que todo o omeprazol está dissolvido.
3. Retirar a solução de omeprazol obtida de volta para a seringa.
4. Transferir a solução obtida para o frasco ou saco de perfusão.
5. Repetir os passos de 1-4, para garantir que todo o omeprazol é transferido do frasco para injectáveis para o frasco ou saco de perfusão.

Preparação alternativa para perfusões em recipientes flexíveis

6. Utilizar uma agulha de transferência com duas extremidades e fixar à membrana de injeção do saco de perfusão. Ligar a outra extremidade da agulha ao frasco para injectáveis contendo o omeprazol liofilizado.
7. Dissolver o omeprazol bombeando a solução para perfusão nos dois sentidos, entre o saco de perfusão e o frasco para injectáveis.
8. Certificar-se que todo o omeprazol foi dissolvido.

A solução para perfusão deve ser administrada numa perfusão intravenosa durante 20-30 minutos.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg pó e solvente para solução injectável

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Omeprazol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Losec e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado Losec
3. Como é administrado Losec
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Losec
6. Outras informações

1. O QUE É LOSEC E PARA QUE É UTILIZADO

Losec contém a substância activa omeprazol. Pertence a um grupo de medicamentos chamados 'inibidores da bomba de protões'. Actuam reduzindo a quantidade de ácido que é produzida pelo estômago.

Losec pó e solvente para solução injectável pode ser utilizado como alternativa à terapêutica oral.

2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO LOSEC

Não lhe deve ser administrado Losec

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao omeprazol ou a qualquer outro componente de Losec.
- se tem alergia a outros medicamentos inibidores da bomba de protões (p.ex. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol).
- Se está a tomar um medicamento contendo nelfinavir (usado na infecção por VIH)

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Losec.

Tome especial cuidado com Losec

Losec pode mascarar os sintomas de outras doenças. Portanto, se algum dos seguintes eventos lhe acontecer antes ou depois de lhe ser administrado Losec, informe o seu médico imediatamente:

- Perde muito peso sem razão aparente e tem dificuldades em engolir.
- Tem dores de estômago ou indigestão.
- Começa a vomitar alimentos ou sangue.
- Tem fezes negras (fezes manchadas com sangue).
- Tem diarreia grave ou persistente, uma vez que o omeprazol tem sido associado a um pequeno aumento de diarreia infecciosa.
- Tem problemas de fígado graves.

Ao utilizar outros medicamentos

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque, Losec pode afectar o modo de acção de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem afectar o Losec.

Não lhe deve ser administrado Losec se está a tomar um medicamento contendo **nelfinavir** (usado para tratar a infecção por VIH).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Cetoconazol, itraconazol ou voriconazol (usados para tratar infecções causadas por fungos).
- Digoxina (usada para tratar problemas de coração)
- Diazepam (usado para tratar a ansiedade, relaxar os músculos ou na epilepsia).
- Fenitoína (usada na epilepsia). Se estiver a tomar fenitoína, o seu médico necessita de o monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Medicamentos usados para manter o sangue mais fluído, tais como varfarina ou outros bloqueadores da vitamina K. O seu médico pode necessitar de monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Rifampicina (usada para tratar a tuberculose)
- Atazanavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Tacrolimus (em casos de transplante de órgãos)
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) (usada para tratar depressão ligeira)
- Cilostazol (usado para tratar a claudicação intermitente)
- Saquinavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Clopidogrel (usado para prevenir coágulos sanguíneos (trombos))

Se o seu médico prescreveu os antibióticos amoxicilina e claritromicina junto com Losec para tratar úlceras causadas pela infecção por *Helicobacter pylori*, é muito importante que informe o seu médico acerca de quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar.

Gravidez e aleitamento

Antes de lhe ser administrado Losec, informe o seu médico se estiver grávida ou a tentar engravidar. O seu médico irá decidir se lhe pode ser administrado Losec durante este período.

O omeprazol é excretado no leite materno mas não é provável que influencie a criança, quando se utilizam doses terapêuticas. O seu médico irá decidir se pode tomar Losec se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. Podem ocorrer efeitos secundários tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4). Se for afectado, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

3. COMO É ADMINISTRADO LOSEC

- Losec pode ser administrado a adultos incluindo a idosos.
- A experiência com Losec para uso intravenoso em crianças é limitada.

Administração de Losec

- Losec ser-lhe-á administrado por um médico que irá decidir a quantidade de que vai necessitar.
- O medicamento ser-lhe-á administrado como uma injeção numa das suas veias.

Se lhe for administrado mais Losec do que devia ser

Se acha que lhe foi administrado demasiado Losec, contacte o seu médico imediatamente.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

Como todos os medicamentos, Losec pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos secundários raros mas graves, pare de utilizar Losec e contacte um médico imediatamente:

- Dificuldade repentina em respirar, inchaço dos seus lábios, língua e garganta ou do corpo, erupção cutânea, perda de consciência ou dificuldade em engolir (reação alérgica grave).
- Vermelhidão da pele com bolhas ou descamação da pele. Também pode ocorrer a formação de bolhas graves e hemorragia nos lábios, olhos, boca, nariz e genitais. Isto poderá ser “Síndrome de Stevens-Johnson” ou “necrólise epidérmica tóxica”.
- Pele amarela, urina de cor escura e cansaço que poderão ser sintomas de problemas de fígado.

Os efeitos secundários podem ocorrer com certa frequência, conforme definida a seguir:

Muito frequentes:	afectam mais do que 1 utilizador em cada 10
Frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 100
Pouco frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
Raros:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
Muito raros:	afectam menos do que 1 utilizador em cada 10.000
Desconhecidos:	a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes

- Dor de cabeça.
- Efeitos no seu estômago ou intestinos: diarreia, dor de estômago, prisão de ventre, libertação de gases com mais frequência (flatulência).
- Mal-estar geral (náuseas e vômitos).

Efeitos secundários pouco frequentes

- Inchaço dos pés e tornozelos.
- Dificuldade em adormecer (insónia).
- Tonturas, sensação de formigueiro tipo “picadas de agulhas”, sonolência.
- Sensação de andar à roda (vertigens).
- Alteração nas análises sanguíneas que mostram como o fígado funciona.
- Erupção cutânea, urticária e comichão na pele.
- Sensação de mal-estar geral e falta de energia.

Efeitos secundários raros

- Alterações no sangue tais como redução do número das células brancas ou plaquetas. Isto pode causar fraqueza, nódoas negras ou infeções com mais facilidade.
- Reações alérgicas, por vezes muito graves, incluindo inchaço dos lábios, língua e garganta, febre, dificuldade em respirar.
- Níveis baixos de sódio no sangue. Isto pode causar fraqueza, mal-estar (vômitos) e câibras.
- Agitação, confusão ou depressão.
- Alteração do paladar.
- Problemas da vista tais como visão desfocada.
- Sensação repentina de dificuldade de respirar ou de falta de ar (broncospasmo).
- Boca seca.
- Inflamação no interior da boca.
- Infecção designada por "afta" que pode afectar o intestino e é causado por um fungo.
- Problemas hepáticos, incluindo icterícia, o que pode originar pele amarela, urina de cor escura e cansaço.
- Perda de cabelo (alopécia).
- Erupção da pele quando exposta ao sol.
- Dores nas articulações (artralgia) e dores musculares (mialgia).
- Problemas renais graves (nefrite intersticial)
- Aumento da sudação.

Efeitos secundários muito raros

- Alterações na contagem de células do sangue incluindo agranulocitose (falta de células brancas).
- Agressividade.
- Ver, sentir e ouvir coisas que não existem (alucinações).
- Problemas graves do fígado que levam a insuficiência hepática e inflamação no cérebro.
- Início repentino de erupção cutânea grave, formação de bolhas ou descamação da pele. Isto pode estar associado a febres elevadas e dores nas articulações (Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Fraqueza muscular.
- Desenvolvimento das mamas no homem.
- Hipomagnesemia.

Casos isolados de alteração irreversível da visão foram notificados em doentes com situações clínicas críticas que foram tratados com omeprazol por via intravenosa, sobretudo em doses elevadas, mas não foi estabelecida qualquer relação causal.

Losec pode em casos muito raros afectar as células sanguíneas brancas originando uma deficiência imunitária. Se tiver uma infecção com sintomas como febre com uma condição geral diminuída **grave** ou febre com sintomas de uma infecção local como dor no pescoço, garganta ou boca ou dificuldades em urinar, deve contactar o quanto antes o seu médico, para que seja possível detectar a falta de células sanguíneas brancas (agranulocitose) através de análises sanguíneas. É importante para si que dê informação sobre a sua medicação nesta altura.

Não fique alarmado com esta lista de possíveis efeitos secundários. Poderá não sentir nenhum deles. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR LOSEC

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Losec após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C. Guarde na embalagem de origem para proteger da luz.
- *Validade após reconstituição:*
A solução reconstituída não deve ser conservada a temperaturas acima de 25°C e deve ser usada dentro de 4 horas após preparação. Sob o ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada de imediato, excepto se a reconstituição tiver sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Losec

- A substância activa é o omeprazol. Cada frasco para injectáveis com pó para solução injectável contém omeprazol sódico, equivalente a 40 mg de omeprazol.
- Os outros componentes são:
Pó para injectável: hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

Solvente para injectável: Ácido cítrico monohidratado (para ajuste de pH), macrogol 400, água para injectáveis.

Qual o aspecto de Losec e conteúdo da embalagem

Losec 40 mg pó e solvente para solução injectável (pó para injectável e solvente para reconstituição da solução injectável) vem numa embalagem combinada que consiste em um frasco para injectáveis contendo substância seca (I) e uma ampola contendo o solvente (II).

O pó seco contido no frasco é preparado numa solução antes de lhe ser administrado.

Apresentações: 1x40 mg(I+II), 5x40 mg(I+II), 10x40 mg (I+II).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

<-----

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de cuidados de saúde:

Losec solução injectável é obtido dissolvendo a substância liofilizada no solvente fornecido. Não se deve utilizar qualquer outro solvente.

A estabilidade de omeprazol é influenciada pelo pH da solução injectável, razão pela qual não se deve utilizar outros solventes ou quantidades para a diluição. Soluções preparadas incorrectamente podem ser identificadas pela sua descoloração amarela a castanha e não devem ser utilizadas. Use apenas soluções límpidas, incolores ou castanho amarelado pálido.

Preparação

NOTA: As etapas 1 a 5 devem ser efectuadas em sequência imediata:

1. Com uma seringa retirar todo o solvente da ampola (10 ml).
2. Adicionar aproximadamente 5 ml do solvente ao frasco para injectáveis com o omeprazol liofilizado.
3. Retirar do frasco para injectáveis, tanto ar quanto possível de volta para a seringa. Isto facilitará a adição do restante solvente.
4. Adicionar o restante solvente ao frasco para injectáveis e certifi que-se que a seringa está vazia.
6. Rodar e agitar o frasco para injectáveis de forma a garantir que todo o omeprazol liofilizado está dissolvido.

Losec solução injectável deve ser administrado apenas por injeção intravenosa e não deve ser adicionado a soluções de perfusão. Após reconstituição, a injeção deve ser dada lentamente durante um período de pelo menos 2,5 minutos, a uma taxa máxima de 4 ml por minuto.

FOLHETOS INFORMATIVOS

Para medicamentos não sujeitos a receita médica

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos gastrorresistentes

Losec e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos gastrorresistentes

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

omeprazol

Este folheto contém informações importantes para si. Leia-o atentamente.

Este medicamento pode ser adquirido sem receita médica. No entanto, é necessário tomar Losec com precaução para obter os devidos resultados.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso precise de esclarecimentos ou conselhos, consulte o seu farmacêutico.
- Em caso de agravamento ou persistência dos sintomas após 14 dias, consulte o seu médico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Losec e para que é utilizado
2. Antes de tomar Losec
3. Como tomar Losec
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Losec
6. Outras informações

1. O QUE É LOSEC E PARA QUE É UTILIZADO

Losec comprimidos gastrorresistentes contém a substância activa omeprazol. Pertence a um grupo de medicamentos chamados 'inibidores da bomba de protões'. Actuam reduzindo a quantidade de ácido que é produzida pelo estômago.

Losec é utilizado em adultos para o tratamento de curto prazo dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia e regurgitação ácida).

O refluxo é o retorno do ácido do estômago para o esófago (canal de alimentação) que pode ficar inflamado e doloroso. Isto pode provocar sintomas tais como sensação de queimadura dolorosa no peito subindo até à garganta (azia) e um sabor amargo na boca (regurgitação ácida). Poderá ser necessário tomar os comprimidos durante 2-3 dias consecutivos para alcançar melhoria dos sintomas.

2. ANTES DE TOMAR LOSEC

Não tome Losec

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao omeprazol ou a qualquer outro componente de Losec.
- se tem alergia a medicamentos contendo outros inibidores da bomba de protões (p.ex. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol).
- Se está a tomar um medicamento contendo nelfinavir (usado na infecção por VIH)

Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Losec.

Tome especial cuidado com Losec

Não tome Losec por mais de 14 dias sem consultar um médico. Se não sentir alívio, ou se sentir um agravamento dos sintomas, consulte o seu médico.

Losec pode mascarar os sintomas de outras doenças. Portanto, se algum dos seguintes eventos lhe acontecer antes de começar a tomar Losec ou enquanto o está tomar, informe o seu médico imediatamente:

- Perde muito peso sem razão aparente e tem dificuldades em engolir.
- Tem dores de estômago ou indigestão.
- Começa a vomitar alimentos ou sangue.
- Tem fezes negras (fezes manchadas com sangue).
- Tem diarreia grave ou persistente, já que o omeprazol tem sido associado a um pequeno aumento de diarreia infecciosa.
- Já sofreu de úlcera gástrica ou foi submetido a cirurgia gastrointestinal
- Está em tratamento sintomático contínuo de indigestão ou azia há 4 semanas ou mais
- Sofre continuamente de indigestão ou azia há 4 semanas ou mais
- Tem icterícia ou doença hepática grave
- Tem mais de 55 anos e sintomas novos ou recentemente alterados.

Os doentes não devem tomar omeprazol como medicamento preventivo.

Ao tomar Losec com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque Losec pode afectar o modo de acção de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem afectar o Losec.

Não tome Losec se está a tomar um medicamento contendo **nelfinavir** (usado para tratar a infecção por VIH).

Deve dizer especificamente ao seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar clopidogrel (usado para prevenir coágulos sanguíneos (trombos)).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Cetoconazol, itraconazol ou voriconazol (usados para tratar infecções causadas por fungos).
- Digoxina (usada para tratar problemas de coração)
- Diazepam (usado para tratar a ansiedade, relaxar os músculos ou na epilepsia).
- Fenitoína (usada na epilepsia). Se estiver a tomar fenitoína, o seu médico necessita de o monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Medicamentos usados para manter o sangue mais fluído, tais como varfarina ou outros bloqueadores da vitamina K. O seu médico pode necessitar de o monitorizar quando começa e quando termina o tratamento com Losec.
- Rifampicina (usada para tratar a tuberculose)
- Atazanavir (usado para tratar infecções por VIH)
- Tacrolimus (em casos de transplante de órgãos)
- Hiperião (*Hypericum perforatum*) (usada para tratar depressão ligeira)
- Cilostazol (usado para tratar a claudicação intermitente)
- Saquinavir (usado para tratar infecções por VIH)

Ao tomar Losec com alimentos e bebidas

Pode tomar os comprimidos com alimentos ou de estômago vazio.

Gravidez e aleitamento

Antes de tomar Losec, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver grávida ou a tentar engravidar. O seu médico irá decidir se pode tomar Losec durante este período.

O seu médico irá decidir se pode tomar Losec se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que o Losec afecte a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. Podem ocorrer efeitos secundários tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4). Se se sentir afectado, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Losec

Losec comprimidos gastrorresistentes contém sacarose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR LOSEC

Tomar Losec sempre de acordo com as instruções deste folheto. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é **um comprimido de 20 mg ou** dois comprimidos de 10 mg uma vez por dia durante 14 dias. Contacte o seu médico se não estiver livre de sintomas após este período.

Pode ser necessário tomar os comprimidos durante 2-3 dias consecutivos para alcançar melhoria dos sintomas.

Tomar este medicamento

- É recomendável tomar os comprimidos de manhã.
- Pode tomar os comprimidos com alimentos ou de estômago vazio.
- Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com meio copo de água. Não mastigue ou esmague os comprimidos. Isto porque, os comprimidos contêm grânulos (pélete medicamentoso) revestidos que impedem o medicamento de ser destruído pelo ácido do estômago. É importante não danificar os grânulos (pélete medicamentoso). Estes microgrânulos contêm a substância activa omeprazol e têm revestimento entérico que os protege de serem destruídos durante a passagem pelo estômago. Os grânulos (pélete medicamentoso) libertam a substância activa no intestino, onde é absorvida pelo organismo para produzir um efeito.

Em caso de haver dificuldade em engolir os comprimidos

- Se tiver dificuldade em engolir os comprimidos:
 - Parta o comprimido para o dispersar numa colher cheia de água (não gaseificada), e misture com sumo de fruta ácido (p.ex. maçã, laranja ou ananás) ou puré de maçã.
 - Agite sempre a mistura imediatamente antes de a beber (a mistura não será límpida). Beba então a mistura de imediato, ou dentro de 30 minutos.
 - Para assegurar que bebeu todo o medicamento, lave o copo muito bem com meio copo de água e beba o conteúdo. **Não usar** leite ou água gaseificada Os grânulos (pélete medicamentoso) sólidos contêm o medicamento – não os mastigue nem os esmague.

Se tomar mais Losec do que deveria

Se tomar mais Losec do que o recomendado, contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Losec

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar. No entanto, se estiver quase na altura de tomar a próxima dose, ignore a dose esquecida. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Losec pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos secundários raros, mas graves, pare de tomar Losec e contacte um médico imediatamente:

- **Dificuldade repentina em respirar, inchaço** dos seus lábios, língua e garganta ou do corpo, erupção cutânea, perda de consciência ou dificuldade em engolir (reação alérgica grave).
- Vermelhidão da pele com bolhas ou descamação da pele. Também pode ocorrer formação de bolhas graves e hemorragia nos lábios, olhos, boca, nariz e genitais. Isto poderá ser “Síndrome de Stevens-Johnson” ou “necrólise epidérmica tóxica”.
- Pele amarela, urina de cor escura e cansaço que poderão **ser sintomas de problemas de fígado.**

Os efeitos secundários podem ocorrer com certa frequência, conforme definida a seguir:

Muito frequentes:	afectam mais do que 1 utilizador em cada 10
Frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 100
Pouco frequentes:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
Raros:	afectam entre 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
Muito raros:	afectam menos do que 1 utilizador em cada 10.000
Desconhecidos:	a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes

- Dor de cabeça.
- Efeitos no seu estômago ou intestinos: diarreia, dor de estômago, prisão de ventre, libertação de gases com mais frequência (flatulência).
- Mal-estar geral (náuseas e vômitos).

Efeitos secundários pouco frequentes

- Inchaço dos pés e tornozelos.
- Dificuldade em adormecer (insónia).
- Tonturas, sensação de formigueiro tipo “picadas de agulhas”, sonolência.
- Sensação de andar à roda (vertigens).
- Alteração nas análises sanguíneas que mostram como o fígado funciona.
- Erupção cutânea, urticária e comichão na pele.
- Sensação de mal-estar geral e falta de energia.

Efeitos secundários raros

- Alterações no sangue tais como redução do número das células brancas ou plaquetas. Isto pode causar fraqueza, nódoas negras e ou infecções com mais facilidade.
- Reações alérgicas, por vezes muito graves, incluindo inchaço dos lábios, língua e garganta, febre, dificuldade em respirar.
- Níveis baixos de sódio no sangue. Isto pode causar fraqueza, mal-estar (vômitos) e câibras.
- Sensação de agitação, confusão ou depressão.
- Alteração do paladar.
- Problemas da vista tais como visão desfocada.
- Sensação repentina de dificuldade de respirar ou de falta de ar (brôncoespasmo).
- Boca seca.
- Inflamação no interior da boca.
- Infecção designada por "afta" que pode afectar o intestino e é causado por um fungo.
- Problemas hepáticos, incluindo icterícia, o que pode originar pele amarela, urina de cor escura e cansaço.
- Perda de cabelo (alopécia).
- Erupção da pele quando exposta ao sol.
- Dores nas articulações (artralgia) e dores musculares (mialgia).
- Problemas renais graves (nefrite intersticial)
- Aumento da sudação.

Efeitos secundários muito raros

- Alterações na contagem de células do sangue incluindo agranulocitose (falta de células brancas).
- Agressividade.
- Ver, sentir e ouvir coisas que não existem (alucinações).
- Problemas graves do fígado que levam a insuficiência hepática e inflamação no cérebro.
- Início repentino de erupção cutânea grave, formação de bolhas ou descamação da pele descamada. Isto pode estar associado a febres elevadas e dores nas articulações (Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Fraqueza muscular.
- Desenvolvimento das mamas no homem.
- Hipomagnesemia.

Losec pode em casos muito raros afectar as células sanguíneas brancas originando uma deficiência imunitária. Se tiver uma infecção com sintomas como febre com uma condição geral diminuída **grave** ou febre com sintomas de uma infecção local como dor no pescoço, garganta ou boca ou dificuldades em urinar, deve contactar o quanto antes o seu médico, para que seja possível detectar a falta de células sanguíneas brancas (agranulocitose) através de análises sanguíneas. É importante para si que dê informação sobre a sua medicação nesta altura.

Não fique alarmado com esta lista de possíveis efeitos secundários. Poderá não sentir nenhum deles. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR LOSEC

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Losec após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C.
- Guarde o blister na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Losec

- A substância activa é o omeprazol. Losec comprimidos gastroresistentes contém omeprazol magnésio correspondente a 10 mg, ou 20 mg de omeprazol.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, glicerilo monostearato, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico, esferas de açúcar, parafina, macrogol (polietilenoglicol), polissorbato, povidona, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), fumarato sódico de estearilo, talco, citrato de trietilo, óxido de ferro, dióxido de titânio.

Qual o aspecto de Losec e conteúdo da embalagem

- Losec 10 mg comprimidos gastroresistentes são cor-de-rosa claro, com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “10 mg” no outro lado.

- Losec 20 mg comprimidos gastroresistentes são cor-de-rosa, com a impressão do símbolo  ou  num lado e a impressão “20 mg” no outro lado.

Apresentações:

- 10 mg:
 - Blisters de 7, 14, 28 comprimidos
- 20 mg:
 - Blisters de 7, 14 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

ANEXO IV

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

1. O titular da AIM compromete-se a realizar um estudo epidemiológico sobre o risco de quedas e fracturas e a fornecer os resultados deste estudo até ao 2.º trimestre de 2011. O titular da AIM compromete-se a alterar a Informação sobre o Medicamento, conforme se revelar adequado, com base no resultado do estudo.
2. O titular da AIM compromete-se a responder às seguintes questões de qualidade que subsistem, discutindo e implementando, conforme seja relevante no contexto de uma actualização da documentação CTD em Maio de 2010.

Todas as formulações	<p>O titular da AIM compromete-se a fornecer documentos e dados de apoio a respeito da estabilidade da modificação do fármaco omeprazol magnésio e omeprazol.</p> <p>O titular da AIM compromete-se a desenvolver e a introduzir um segundo método de identificação para o fármaco omeprazol.</p>
Comprimidos MUPS e cápsulas	<p>O titular da AIM compromete-se a fornecer documentos que apoiem a bioequivalência ao lote biológico.</p> <p>O titular da AIM compromete-se a actualizar o dossiê de acordo com os diferentes regulamentos e nos termos da Directiva 2001/83/CE da UE.</p> <p>O titular da AIM compromete-se a fornecer dados de estabilidade relativos ao produto intermédio/em bruto.</p> <p>O titular da AIM compromete-se a actualizar as especificações com a uniformidade testada das unidades de dosagem.</p>
Comprimidos MUPS	O titular da AIM compromete-se a investigar, justificar e introduzir os limites de impurezas nos termos da norma orientadora sobre impurezas em novos medicamentos <i>ICH Topic Q3B: Impurities in new Drug Products</i>
Comprimidos MUPS	O titular da AIM compromete-se a fornecer documentos de apoio relativos aos limites de quantificação do fármaco
Cápsulas e solução injectável e solução para perfusão	O titular da AIM compromete-se a investigar, justificar e introduzir limites em relação a vários produtos de degradação.
Solução injectável e solução para perfusão	<p>O titular da AIM compromete-se a clarificar as actividades do fabricante do fármaco.</p> <p>O titular da AIM compromete-se a fornecer documentos de apoio quanto à especificação do prazo de validade do medicamento final.</p> <p>O titular da AIM compromete-se a fornecer documentos que apoiem a segurança em relação às TSE (encefalopatias espongiformes transmissíveis).</p> <p>O titular da AIM compromete-se a actualizar o documento “P3-03 Descrição do processo de fabrico e dos controlos do processo para o medicamento” (<i>P3-03 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Drug Product</i>)</p>