

Anexo A

MEPRAZAN

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Cápsulas

10 e 20 mg

MEPRAZAN

omeprazol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: MEPRAZAN

Nome genérico: omeprazol

APRESENTAÇÕES

Cápsulas com microgrânulos gastrorresistentes com 10 mg de omeprazol em cada cápsula. Embalagens com 07, 14 e 28 cápsulas.

Cápsulas com microgrânulos gastrorresistentes com 20 mg de omeprazol em cada cápsula. Embalagens contendo 7 ou 14 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO e PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa de 10mg contém:

Omeprazol 10mg

Excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: estearato de magnésio

Cada cápsula gelatinosa de 20mg contém:

Omeprazol 20mg

Excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: estearato de magnésio

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 - INDICAÇÕES

Tratamento das úlceras pépticas benignas (gástricas ou duodenais). Os resultados obtidos na úlcera duodenal são superiores aos obtidos na úlcera gástrica, verificando-se índices de cicatrização de quase 100% após duas a quatro semanas de tratamento, nas doses recomendadas. Outra característica resultante dos estudos clínicos foi a eficácia do omeprazol no tratamento das úlceras resistentes a outros tipos de agentes antiulcerosos, embora seu papel exato, nessas condições, não tenha sido totalmente esclarecido. Os resultados sobre úlcera duodenal, com apenas duas semanas de tratamento, evidenciaram níveis de cura geralmente superiores a 70%, acima dos observados com outros agentes antiulcerosos. A esofagite de refluxo requer períodos mais prolongados de tratamento. Mesmo assim, após quatro semanas já foram observados índices de cura superiores a 80%. Devido a suas características,

o omeprazol está indicado também nos estados de hiperacidez gástrica, na prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais e na síndrome de Zollinger-Ellison. O omeprazol também é indicado no tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* em esquemas de terapia múltipla e na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e também na esofagite de refluxo em crianças com mais de 1 ano de idade, como demonstrou estudo publicado no *J. Pediatric Gastroenterol Nutr* 2007; 45(1):50-5.

2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O omeprazol é um agente inibidor específico da bomba de prótons, quimicamente denominado como 5-metoxi-2[t2] [(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil]-1*H*-benzimidazol, uma mistura racêmica de dois enantiômeros que inibem a secreção ácida gástrica. Sua fórmula empírica é $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ e seu peso molecular, 345,42.

O omeprazol age por inibição da H⁺K⁺ATPase, enzima localizada especificamente na célula parietal do estômago e responsável por uma das etapas finais no mecanismo de produção de ácido gástrico. Essa ação farmacológica, dose-dependente, inibe a etapa final da formação de ácido no estômago, proporcionando assim uma inibição altamente efetiva tanto da secreção ácida basal quanto da estimulada, independentemente do estímulo. O omeprazol atua de forma específica nas células parietais, não possuindo ação sobre os receptores de acetilcolina e histamina. A administração diária do omeprazol em dose única via oral causa rápida inibição da secreção ácida gástrica.

Absorção: a biodisponibilidade oral é cerca de 30% a 40%. Após doses orais de 20 mg a 40 mg, a biodisponibilidade absoluta é de 30%-40% (comparada à administração intravenosa), sendo que essa porcentagem aumenta após administrações repetidas em cerca de 65% do estado de equilíbrio. O baixo grau de biodisponibilidade é principalmente devido ao metabolismo pré-sistêmico. A biodisponibilidade do omeprazol está aumentada em cerca de 100% comparada às doses intravenosas em pacientes com doenças hepáticas crônicas. A biodisponibilidade do omeprazol é maior em pacientes mais velhos comparados aos pacientes mais jovens. E, em pacientes com síndrome Zollinger-Ellison (68%), não foi significativamente diferente de pacientes saudáveis mais velhos (79%) ou mais jovens (54%). A disponibilidade média sistêmica do omeprazol oral em pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina de 10-62 mL/min/1,73 m²) foi de 70%. A presença de alimento afeta o nível, mas não a extensão da absorção.

Distribuição: a taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 95%-96%. O fármaco se liga principalmente à albumina sérica e à glicoproteína alfa-1-ácida. A ligação proteica média (95,2%) do omeprazol em pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina de 10 mL/min/1,73 m² a 62 mL/min/1,73 m²) não foi significativamente diferente de voluntários saudáveis. O volume de distribuição é de 0,34 L/kg a 0,37 L/kg, sendo menor em idosos do que em pacientes mais jovens. De acordo com estudo realizado, o volume de distribuição de 0,24 L/kg foi relatado em pacientes mais velhos comparados aos 0,34 L/kg a 0,37 L/kg dos pacientes mais jovens.

Metabolismo: após administração de omeprazol radiomarcado (intravenoso e oral), 60% da radioatividade total foi recuperada na urina durante as primeiras seis horas. Durante os quatro dias seguintes, 75% a 78% da dose administrada foi recuperada na urina e 18% a 19% nas fezes. Quantidades insignificantes do fármaco inalterado foram eliminadas via renal ou pelas fezes. Nas doses terapêuticas, o omeprazol não se apresentou como indutor enzimático dos citocromos da subfamília do P450 (CYP) isôforme S-mefenitoína hidroxilase também conhecido como CYP2C19.

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

Eliminação: a excreção do omeprazol é predominantemente renal (77%). Após administração de uma dose única oral de solução de omeprazol, uma pequena quantidade do fármaco inalterado foi eliminada via renal. A maior parte da dose (77%) é excretada na

urina na forma de seis ou mais metabólitos. A quantidade remanescente da dose foi excretada nas fezes. O *clearance* corpóreo total é de cerca de 500 mL/min a 600 mL/min, diminuindo para 70 mL/min em pacientes com doença hepática crônica e para 250 mL/min em pacientes geriátricos. A meia-vida de eliminação é cerca de meia a uma hora e aumenta para quase três horas em pacientes com doença hepática crônica. A meia-vida plasmática média em pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina de 10 mL/min/1,73 m² a 62 mL/min/1,73 m²) é de 0,6 hora, não sendo significativamente diferente de voluntários saudáveis. A meia-vida plasmática média de 80 mg de omeprazol administrados oralmente em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison foi de 2,4 +/- 0,5 h (variação de 1,2 a 5,6 horas). Essa meia-vida é significativamente mais longa em pacientes saudáveis, mas não em indivíduos mais velhos.

4 – CONTRAINDICAÇÕES

Em pacientes com hipersensibilidade ao omeprazol ou a qualquer componente de sua formulação.

5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O omeprazol não provocou alterações laboratoriais relativas à função hepática e renal em indivíduos normais. Entretanto, deve ser administrado com supervisão adequada a indivíduos com função hepática ou renal alteradas. Na terapia de longo prazo com omeprazol, há o risco de gastrite atrófica. Na presença de úlcera gástrica, a possibilidade de malignidade da lesão deve ser precocemente afastada, uma vez que o uso do omeprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico dessa doença.

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

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: não é necessário ajuste de dosagem nos pacientes com comprometimento renal. Em pacientes com insuficiência renal crônica com *clearance* de creatinina entre 10 mL/min/1,73 m² e 62 mL/min/1,73 m², a disposição do omeprazol não foi significativamente diferente da encontrada nos pacientes com função renal normal. Como os metabólitos do omeprazol são principalmente eliminados via hepática, sua eliminação diminui na proporção do *clearance* de creatinina individual. Porém, a disposição do omeprazol não é afetada pelos variados graus de disfunção renal, nos quais é compensada pela secreção biliar aumentada. É recomendado ajuste de dosagem em pacientes com disfunção hepática, principalmente nos tratamentos de longo prazo.

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

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: C

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

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

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

6 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora em menor proporção do que os antagonistas H_2 , o omeprazol também pode inibir o metabolismo dos fármacos que dependem do citocromo P-450 monooxigenase hepática.

Nesses casos, quando houver necessidade de administração concomitante desses tipos de fármacos, recomenda-se a adequação de suas doses. Anticoagulantes, cumarina ou derivados da indandiona; diazepam, fenitoína e varfarina (medicamentos metabolizados por oxidação hepática) podem ter sua eliminação retardada pelo omeprazol; benzodiazepínicos, ciclosporinas ou dissulfiram; depressores da medula óssea (a administração concomitante pode aumentar os efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos de ambas as medicações, se necessário o uso concomitante, devem ser considerados os efeitos tóxicos); estudos de interação de omeprazol com outros fármacos indicaram que não há influência sobre: cafeína, fenacetina, teofilina, piroxicam, diclofenaco, naproxeno, propranolol, metoprolol, ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol, eritromicina e budesonida; durante o tratamento concomitante de omeprazol e claritromicina, foi observado aumento nas concentrações plasmáticas de ambas as substâncias, mas não houve interação com o metronidazol ou a amoxicilina.

As combinações que contêm algumas das seguintes medicações, dependendo das quantidades presentes, podem causar alterações devido ao aumento do pH gastrointestinal pelo omeprazol, podendo resultar na redução da absorção dos seguintes fármacos: ésteres de ampicilinas; sais de ferro; itraconazol e cetoconazol.

Não foram observadas interações na administração concomitante de omeprazol com antiácidos.

Estudos de interação de omeprazol indicaram que não há influência sobre etanol.

Não foram observadas interações na administração concomitante de omeprazol com alimentos.

7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: As cápsulas possuem corpo de coloração verde clara e tampa de coloração verde esmeralda, com microgrânulos esbranquiçados em seu interior.

8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Adultos

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

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

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

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

- Esofagite de refluxo em crianças

Crianças com mais de 1 ano de idade: 10 mg em dose única administrada pela manhã com o auxílio de líquido (água ou suco de frutas; mas não leite).

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

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

9 - REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

- Outras reações observadas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 - SUPERDOSE

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

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

III - DIZERES LEGAIS

10 mg/cápsula - Embalagem com 7 cápsulas - Reg. MS nº 1.0715.0144.001-6

10 mg/cápsula - Embalagem com 14 cápsulas - Reg. MS nº 1.0715.0144.002-4

10 mg/cápsula - Embalagem com 28 cápsulas - Reg. MS nº 1.0715.0144.003-2

20 mg/cápsula - Embalagem com 7 cápsulas - Reg. MS nº 1.0715.0144.004-0

20 mg/cápsula - Embalagem com 14 cápsulas - Reg. MS nº 1.0715.0144.005-9

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 17 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800.7706632

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/04/2013



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
--	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	1ª submissão