



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **8192**

8 2 014

BUENOS AIRES, 0 2 014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010013-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KLOMEPRAX / OMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV e INFUSION, OMEPRAZOL (COMO SAL SODICA) 40,0 mg, aprobada por Certificado Nº 48.514.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

GL
FR



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **8192**

Que a fojas 404 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada KLOMEPRAX / OMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV e INFUSION, OMEPRAZOL (COMO SAL SODICA) 40,0 mg, aprobada por Certificado Nº 48.514 y Disposición Nº 982/00, propiedad de la firma KLONAL S.R.L., cuyos textos constan de fojas 329 a 381, para los prospectos y de fojas 383 a 403, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 982/00 los prospectos autorizados por las fojas 329 a 345 y la información para el paciente autorizada por las fojas 383 a 389, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Honraje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **8 1 9 2**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.514 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010013-12-3

DISPOSICIÓN Nº **8 1 9 2**

Jfs


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

CF



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**8.192**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.514 y de acuerdo a lo solicitado por la firma KLONAL S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KLOMEPRAX / OMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV e INFUSION, OMEPRAZOL (COMO SAL SODICA) 40,0 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 982/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005636-98-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 982/00.	Prospectos de fs. 329 a 381, corresponde desglosar de fs. 329 a 345. Información para el paciente de fs. 383 a 403, corresponde desglosar de fs. 383 a 389.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Honra al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma KLONAL S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 48.514 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**0.2.2014**.,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-010013-12-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8192


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROSPECTO PROPUESTO

KLOMEPRAX

8792



OMEPRAZOL

Polvo para solución inyectable I.V. e infusión

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

Omeprazol (como sal sódica).....40,0 mg

Manitol.....78,9 mg

Cada ampolla de disolvente contiene:

Polietilenglicol 400.....4 g

Ácido cítrico anhidro.....5,49 mg

Citrato de sodio 50% c.s.p.....pH

Agua para inyectables c.s.p.....10 ml

ACCIÓN TERAPEÚTICA:

Inhibidor de la bomba de protones gástrica.

Clasificación ATC: A02BC1

INDICACIONES:

Está indicado para:

Tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) de reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva en adultos y pacientes de 1 mes a 17 años inclusive, como alternativa a la terapia oral, cuando ésta no es posible.

Tratamiento a corto plazo de úlcera duodenal y úlcera gástrica activa benigna.

Erradicación de *Helicobacter pylori* coadministrando omeprazol con claritromicina.

REGIONAL S.R.L.
Leonardo Iannellic
Farmaceutico
Director Técnico

CA

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El omeprazol es activado a pH ácido a una sulfonamida derivativa, que bloquea irreversiblemente a la enzima responsable de la secreción ácida gástrica ($H^+ / K^+ ATPasa$), situada en la superficie secretoria de las células parietales.

Este efecto es dosis - dependiente, y lleva a la inhibición tanto de la secreción ácida basal, como de la estimulada, independientemente del estímulo.

Luego de la administración oral el inicio del efecto del omeprazol tarda aproximadamente 1 hora, ocurriendo el máximo efecto en dos horas. El efecto inhibitorio es de 50% a las 24 hs. y la duración de la inhibición dura hasta 72 hs. La duración del efecto es mucho mayor a la esperada dada la corta vida media plasmática (1 hora), aparentemente dada la fijación prolongada a la $H^+ / K^+ ATPasa$ parietal. Al discontinuar la administración de la droga, la actividad secretoria retorna gradualmente en un lapso de 3 a 5 días. El efecto inhibitorio del omeprazol aumenta con dosis repetidas, alcanzando un plateau luego de 4 días. Dosis diarias de entre 10 a 40 mg de omeprazol han producido una disminución de hasta un 100% en la acidez intragástrica de 24 hs. en algunos pacientes.

FARMACOCINÉTICA:

En individuos sanos, la vida media es de 0,5 a 1 hora, y el clearance total es de 500 a 600 ml / min.

La unión de proteínas es de aproximadamente del 95%.

La biodisponibilidad del omeprazol aumenta levemente luego de administraciones repetidas.

Muy poca droga inalterada es excretada por orina luego de una administración oral única de omeprazol.

La mayor parte de la dosis, (77%) es eliminada en la orina formando parte, como mínimo de 6 metabolitos distintos. Dos fueron identificados como hidroxioimeprazol y el correspondiente ácido carboxílico. El remanente de la dosis se recupera en las heces, lo que implica una excreción biliar significativa de los metabolitos del omeprazol. Se han identificado tres metabolitos en plasma, la sulfida y la sulfona del omeprazol, y el hidroxioimeprazol. Estos metabolitos tienen escasa o nula actividad antisecretoria.

En pacientes con enfermedad hepática crónica la biodisponibilidad se incrementó hasta alcanzar aproximadamente un 100% comparado con la administración endovenosa, lo cual refleja la disminución del efecto de primer

192
ROLIO
330
MESA DE ENTRADAS

Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico

G

8 1 9 2
paso hepático. La vida media plasmática de la droga se extendió a 3 hs (en individuos sanos es de 0,5 a 1 h), y el clearance disminuyó a 70,0 ml / min en comparación con los 500 a 600 ml / min de un individuo sano.



En pacientes con disfunción renal crónica, cuyo clearance de creatinina se encuentra entre 10 y 62 ml / min / 1.73 m², la eliminación del omeprazol es similar a la observada en voluntarios sanos, aunque con un leve incremento de la biodisponibilidad: Dado que la vía urinaria es una vía primaria de excreción de metabolitos de omeprazol, su eliminación se enlentece en proporción a la disminución del clearance de creatinina.

La tasa de eliminación del omeprazol está algo disminuida en los ancianos, y la biodisponibilidad aumenta. En este grupo de individuos tampoco se detecta droga inalterada en orina y el 70 % de la dosis se encuentra en orina como metabolitos del omeprazol. El clearance plasmático de la droga es aproximadamente la mitad del de adultos jóvenes (250 ml / min), y la vida media promedio es de 1 hora.

En estudios farmacocinéticos llevados a cabo con una dosis única de 20 mg, se observó un aumento significativo en el área bajo la curva de individuos asiáticos comparados con individuos caucásicos, por lo tanto se recomienda un ajuste de la dosis, particularmente para los tratamientos sostenidos de cura de esofagitis erosiva, tanto en individuos con función hepática afectada como para individuos asiáticos.

Es común la terapia combinada de 40 mg de omeprazol diarios y 500 mg cada 8 hs. de claritromicina. En estas condiciones, la concentración plasmática máxima se incrementa en un 30 %, el área bajo la curva diaria en un 89 % y la vida media en un 34 %. A esto se asocia el efecto farmacológico descrito a continuación: El pH gástrico medio que es de aproximadamente 5,2 cuando se administra omeprazol únicamente, es de 5,7 cuando se administra la asociación.

Por otra parte, los niveles plasmáticos de claritromicina y su metabolito aumentan en la administración de omeprazol. Para la claritromicina la concentración plasmática máxima se incrementa en un 10 %, el área bajo la curva de 8 hs. en un 15 % y la concentración plasmática mínima se incrementa en un 27 %, al administrarse el omeprazol. Para el metabolito de la claritromicina se observa una situación similar: la concentración plasmática máxima se incrementa en un 45 %, el área bajo la curva de 8 hs. en un 45 % y la concentración plasmática mínima se incrementa en un 57 %. También se produce un aumento en las concentraciones de claritromicina en el tejido y mucus gástricos.

M. ORAZI, S. R. L.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico
Director Técnico

C#

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

8192



Adultos:

1-Procedimiento directo:

Klomeprax I.V. 40 mg será administrado en inyección intravenosa lenta (en 5 minutos) una vez al día a una velocidad no mayor a 4 ml / minuto. La inyección intravenosa de 40 mg conlleva una disminución de la acidez intragástrica de 90 % en 24 horas.

Síndrome de Zollinger - Ellison:

La posología será ajustada individualmente para cada paciente.

Ancianos: No es necesario el ajuste de la dosis.

Modo de preparación:

La solución para inyección de Omeprazol I.V. 40 mg es obtenida después de la reconstitución del producto con la ampolla de disolvente suministrada.

La reconstitución del producto debe realizarse sólo con el solvente provisto y no deberá ser empleado ningún otro solvente, que no sea el especificado anteriormente.

Una vez reconstituido administrar inmediatamente.

2-Procedimiento por goteo:

Klomeprax I.V. 40 mg será administrado por goteo durante un período de 20 a 30 minutos.

Modo de preparación:

La solución para inyección de Omeprazol I.V. 40 mg es obtenida después de la reconstitución del producto con 100 ml de cloruro de sodio 0,9% o 100 ml de dextrosa 5%.

La solución reconstituida con cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% para infusión es transparente e incolora a ligeramente amarilla.

Una vez reconstituido con cloruro de sodio 0,9%, administrar dentro las 12 hs después de dicha reconstitución, conservándolo entre 8 °C y 30 °C luego de dicho procedimiento.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 6 hs después de dicha reconstitución, conservándolo entre 8 °C y 30 °C luego de dicho procedimiento.

REGIONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico

Director Técnico

G

Pediatría:

La dosis recomendada para niños entre 1 mes y 17 años de edad, inclusive, se describe a continuación.

Niños entre 1 y 17 años:

- Con peso menor a 55 kg: 10 mg
- Con peso mayor o igual a 55 kg: 20 mg

Niños entre 1 mes y 1 año:

0,5 mg/kg

2-Procedimiento por goteo:

Klomeprax I.V. 40 mg será administrado por goteo durante un período de 20 a 30 minutos.

Modo de preparación:

La solución para inyección de Omeprazol I.V. 40 mg es obtenida después de la reconstitución del producto con 100 ml de cloruro de sodio 0,9% o 100 ml de dextrosa 5%.

La solución reconstituida con cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% para infusión es transparente e incolora a ligeramente amarilla.

Una vez reconstituido con cloruro de sodio 0,9%, administrar dentro las 12 hs después de dicha reconstitución, conservándolo entre 8 °C y 30 °C luego de dicho procedimiento.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 6 hs después de dicha reconstitución, conservándolo entre 8 °C y 30 °C luego de dicho procedimiento.

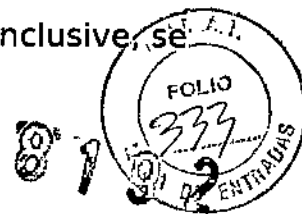
CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad conocida a algún componente de la formulación o a los benzimidazoles sustituidos. Se reportaron casos de angioedema y anafilaxis.

Coadministración con atazanavir o ritonavir (ver interacciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales: la respuesta a la terapia con Klomeprax no excluye la posibilidad de presencia de tumores malignos a nivel gástrico.



Dr. ONA, S. M. L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico

Gy

Alergia (hipersensibilidad) al omeprazol o a cualquiera de los demás componentes de Klomeprax o posee otros problemas médicos y/o recibe otros tratamientos actualmente,

Alergia (hipersensibilidad) a otros medicamentos del grupo de los inhibidores de la bomba de protones (e.j. pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, esomeprazol).

En pacientes tratados a largo plazo con omeprazol, se ha encontrado gastritis atrófica en las biopsias del cuerpo gástrico.

Recibir un inhibidor de la bomba de protones como Klomeprax, especialmente durante un período de más de un año, puede aumentar ligeramente el riesgo de que se fracture la cadera, muñeca o columna vertebral.

No deben realizarse tareas peligrosas (por ej. conducir o utilizar herramientas o máquinas) hasta tanto se conozca la respuesta individual al tratamiento.

Riesgo de Gastritis maligna concomitante: La respuesta sintomática a la terapia con omeprazol no excluye la presencia de gastritis maligna.

Gastritis atrófica: Se ha observado ocasionalmente en biopsias de cuerpos gástricos de pacientes tratados largo tiempo con omeprazol, o con su enantiómero esomeprazol.

Fractura de huesos: Varios estudios publicados sugieren que la terapia con inhibidores de la bomba de protones puede estar asociada con un incremento del riesgo fracturas de caderas, muñecas y columna debido a osteoporosis. El riesgo de fracturas se incrementó en pacientes que recibieron altas dosis, tanto múltiples dosis diarias como terapias de largo tiempo con inhibidores de la bomba de protones (un año o más). Los pacientes deberían utilizar la menor dosis y la más corta duración de tratamiento.

Hipomagnesemia: Hipomagnesemia sintomática y asintomática ha sido reportada raramente en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones por al menos 3 meses, en la mayoría de los casos después de 1 año de terapia. Efectos adversos severos incluyen convulsiones, tetania y arritmias. En la mayoría de los pacientes el tratamiento de la hipomagnesemia requiere aporte de magnesio y discontinuación del inhibidor de la bomba de protones.

Para pacientes que se supone que se necesitará un tratamiento prolongado o quienes serán coadministrados con inhibidores de la bomba de protones y otros medicamentos como digoxina o drogas que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo diuréticos), el profesional de la salud debe considerar el monitoreo de los niveles de magnesio antes del inicio del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones y periódicamente.

Concomitante uso de omeprazol con *Hypericum perforatum* o rifampicina:



8192

REGIONAL S.p.A.
Leonardo Iannelli
Farmaceutico
Direttore Tecnico

C#

Fármacos que inducen CYP2C19 o CYP3A4 (como *Hypericum perforatum* o rifampicina) pueden sustancialmente disminuir concentraciones de omeprazol. Evitar el uso concomitante de *Hypericum perforatum* o rifampicina con omeprazol.

Interacciones con investigaciones de tumores neuroendócrinos:

Los niveles séricos de cromogranina A se incrementan secundariamente a la disminución de la acidez gástrica producida por ciertas drogas. El incremento de los niveles séricos de cromogranina A pueden ocasionar resultados falsos positivos en investigaciones diagnósticas de tumores neuroendócrinos. Se debería suspender el tratamiento con omeprazol antes de que se evalúe los niveles séricos de cromogranina A y considerar repetir el test si los niveles iniciales de cromogranina A son altos.

Interacciones medicamentosas:

Esomeprazol se metaboliza en el hígado por CYP2C19 y CYP3A4.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que no es probable que el esomeprazol inhiba a los citocromos CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4. No se conocen interacciones clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por estos citocromos. Estudios de interacción han demostrado que el esomeprazol no posee interacciones clínicamente significativas con fenitoína, warfarina, quinidina, claritromicina o amoxicilina.

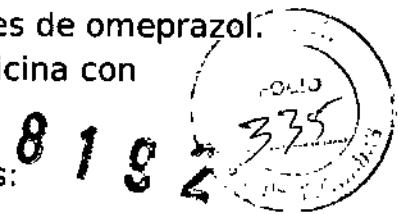
Informes posteriores a la comercialización muestran cambios en los niveles de protrombina en los pacientes que toman warfarina y esomeprazol. Los aumentos en el INR (cociente internacional normatizado) y tiempo de protrombina puede conducir a un sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones y warfarina concomitantemente pueden necesitar ser monitoreados.

La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4, tal como el voriconazol, puede dar lugar a más del doble de la concentración de esomeprazol. El ajuste de dosis de esomeprazol no se requiere normalmente para las dosis recomendadas. Sin embargo, en los pacientes que pueden requerir dosis más altas, el ajuste de la dosis puede ser considerado.

Las drogas que inducen los citocromos CYP2C19 o CYP3A4 (tales como rifampicina) pueden conducir a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol. Hay informes que indican que el omeprazol interactúa con la hierba de San Juan que es un inductor del CYP3A4. En un estudio cruzado en 12 sujetos sanos de sexo masculino, en el cual se administró la hierba de San Juan (300 mg, tres veces al día, durante 14 días) se observó que disminuyó significativamente la concentración sistémica de omeprazol en

G

REGIONAL S. R. L.
Leonardo Iannello
Farmaceutica
Dirección Técnica



metabolizadores del CYP2C19 lentos (Cmax y AUC disminuyó un 37,5% y 37,9%, respectivamente) y metabolizadores rápidos (Cmax y AUC disminuyó un 49,6% y 43,9%, respectivamente).

Debe evitarse el uso concomitante de la hierba de San Juan o rifampicina con esomeprazol.

La administración concomitante de anticonceptivos orales, diazepam, la fenitoína o quinidina no parece cambiar el perfil farmacocinético de esomeprazol. 8192

Por su inhibición profunda y duradera de la secreción ácida gástrica, el esomeprazol puede interferir en la absorción de drogas cuya biodisponibilidad depende críticamente del pH gástrico (ketoconazol, ésteres de la ampicilina y sales de hierro).

No se recomienda el uso concomitante de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones debido a la disminución muy importante de las concentraciones terapéuticas y por lo tanto reduce el efecto terapéutico del atazanavir.

Hay informes que indican que el omeprazol interactúa con algunas drogas antirretrovirales. La importancia clínica y los mecanismos que producen estas interacciones no siempre son conocidos. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con esomeprazol puede afectar a la absorción de la droga antirretroviral. Otros posibles mecanismos de interacción son a través del citocromo CYP2C19. Se ha reportado que algunos antirretrovirales, como atazanavir y nelfinavir, disminuyen los niveles séricos cuando se administran junto con esomeprazol. Después de dosis múltiples de nelfinavir (1.250 mg, dos veces al día) y esomeprazol (40 mg al día), el AUC disminuyó un 36% y 92%, Cmax en un 37% y un 89% y Cmin en un 39% y 75%, respectivamente.

Después de dosis múltiples de atazanavir (400 mg al día) y esomeprazol (40 mg al día, 2 horas antes de la administración de atazanavir), el AUC disminuyó un 94%, Cmax en un 96% y un 95% Cmin.

No se recomienda la coadministración de esomeprazol con atazanavir y nelfinavir. Para otras drogas antirretrovirales como saquinavir se han reportado niveles elevados en el suero cuando se administran con esomeprazol. Con un incremento en el AUC en un 82%, en la Cmax en un 75% y en un 106% Cmin después de múltiples dosis de saquinavir / ritonavir (1000/100 mg) dos veces al día durante 15 días, con esomeprazol 40 mg al día co-administrados los días 11 a 15. Debe considerarse la reducción de la dosis de saquinavir.

Hay otras drogas antirretrovirales que no varían sus concentraciones séricas cuando se coadministración de omeprazol.

En los estudios que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno (AINE no selectivo) o rofecoxib (AINE inhibidor selectivo de COX-2) no se identificaron cambios clínicamente relevantes en los perfiles



REGINA S. de L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico
Director Técnico

CF

farmacocinéticos del esomeprazol o de dichos AINE.

Como el esomeprazol inhibe la secreción de ácido gástrico puede interferir con la absorción de fármacos donde el pH gástrico es un determinante importante de biodisponibilidad. Al igual que con otros fármacos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos, tales como ketoconazol, atazanavir, sales de hierro, y erlotinib puede disminuir, mientras que la absorción de fármacos tales como digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10%. Por lo tanto, con la coadministración de digoxina y esomeprazol se espera que se incremente también la biodisponibilidad de la primera, consecuentemente los pacientes pueden necesitar ser monitorizados .

- Interacciones con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos: las drogas que inducen la disminución de la acidez gástrica producen hiperplasia de las células enterocromafines e incrementan los niveles de cromogranina A lo cual puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos.

- Tacrolimus: la administración concomitante de esomeprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles séricos de tacrolimus.

- Metotrexato: los casos reportados, los estudios farmacocinéticos publicados y los análisis retrospectivos sugieren que la administración concomitante de los inhibidores de la bomba de protones y metotrexato (principalmente en dosis alta) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y / o su metabolito hidroximetotrexato. Sin embargo, no hay estudios formales de interacciones farmacológicas entre los inhibidores de la bomba de protones y metotrexato.

- Terapia combinada con claritromicina: Esta terapia puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol, claritromicina y su metabolito (ver FARMACOCINETICA). Se contraindica la administración conjunta de claritromicina y cisapride, pimizide o terfenadina.

Ha habido reportes de interacción entre la eritromicina y astemizol, resultante en la prolongación del segmento QT y la aparición de Torsades de pointes y por lo tanto se contraindica la administración de estas drogas en forma conjunta, dado que la claritromicina también es metabolizada en el citocromo P450, no se recomienda su administración conjunta con astemizol.

-Itraconazol.

-Citalopram, imipramina, clomipramina,

-Cilostazol.

-Cisaprida.

REGIONAL S.R.L.
Leonardo Fanello
Farmaceutico
Director Tecnico

CH

8192
338

-Carcinogenesis, mutagenesis y disminución de la fertilidad

En dos estudios de carcinogénesis de 24 meses en ratas, dosis diarias de omeprazol de 1.7, 3.4, 13.8, 44.0 y 140.8 mg/Kg (alrededor de 0,7 a 57 veces la dosis humana de 20 mg / día sobre un área de superficie corporal promedio) produjeron carcinoides gástricos en células tipo enterocromafines gástricas (ECL), en una forma dependiente de la dosis, en ratas macho y hembra. La incidencia de este efecto fue significativamente mayor en las ratas hembras cuyos niveles plasmáticos de omeprazol eran también mayores. Rara vez se producen carcinoides gástricos en ratas no tratada. Además, la hiperplasia de las células ECL estaba presente en todos los grupos tratados de ambos sexos. En uno de estos estudios, las ratas hembra fueron tratadas con 13,8 mg de omeprazol / kg / día (aproximadamente 5,6 veces la dosis humana sobre un área de superficie corporal promedio) durante 1 año, seguido por un año más sin la administración de la droga. No se observaron carcinoides en estas ratas. Un aumento de la incidencia de hiperplasia de células ECL relacionada con el tratamiento se observó al final de 1 año (94% ratas tratadas frente a controles 10%). En el segundo año la diferencia entre las ratas tratadas y las control era mucho más pequeño (46% vs 26%), pero se observó más incidencia de hiperplasia en el grupo tratado. Un adenocarcinoma gástrico fue visto en una rata (2%). No se observó un tumor similar en ratas machos o hembras tratadas durante 2 años. Ciertamente, solo un hallazgo de un tumor es difícil de interpretar.

En la prueba de mutación Ames, en el ensayo de aberración cromosómica in vivo en células de médula ósea de rata y el ensayo de micronúcleos in vivo en ratón, el esomeprazol fue negativo. Sin embargo, el esomeprazol, fue positivo en el ensayo de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos. El omeprazol fue positivo en el ensayo de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos, en el ensayo de aberración cromosómica in vivo en células de médula ósea de ratón y el ensayo de micronúcleos in vivo en ratón.

Los efectos potenciales de esomeprazol sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo se evaluó a través de estudios del omeprazol. La administración oral de omeprazol en dosis de hasta 138 mg / kg / día en ratas (aproximadamente 56 veces la dosis humana sobre un área de superficie corporal promedio) no tiene ningún efecto sobre el rendimiento reproductivo en animales.

También se observaron tumores carcinoides en ratas sometidas a fundectomía o tratamiento a largo plazo con otros inhibidores de la bomba de protones o altas dosis de antagonistas del receptor H2.

Se han obtenido especímenes de biopsia gástrica humana de más de 3000 pacientes tratados con omeprazol en los ensayos clínicos a largo plazo. La

REGIONAL S. de L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico
Director Técnico

CH

incidencia de hiperplasia de células tipo enterocromafines gástricas aumentaba con el tiempo, sin embargo no se encontraron casos de carcinoides, displasias o neoplasias de estas células.

8192
329

En un test de fertilidad en ratas y de performance general de la reproducción el omeprazol en dosis de 13.8 a 138.0 mg /Kg / día (aproximadamente 35 a 350 veces la dosis humana), no fue tóxico o deletéreo para la performance reproductiva de animales.

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo

Efectos teratogénicos. Embarazo categoría B

Estudios de teratología realizados en ratas con dosis orales de esomeprazol de hasta 280 mg / kg / día (aproximadamente 57 veces la dosis humana sobre un área de superficie corporal promedio) y en conejos con dosis orales de hasta 86 mg / kg / día (aproximadamente 35 veces la dosis humana sobre un área de superficie corporal promedio) y no han revelado evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño al feto debido al esomeprazol. No hay, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Se realizaron estudios de teratología con omeprazol en ratas y en conejos. En conejos, el omeprazol en un rango de dosis de 6,9 a 69,1 mg / kg / día (aproximadamente 5,5 a 56 veces la dosis humana sobre un área de superficie corporal promedio) produjo incrementos dosis-dependiente de letalidad en embriones, de reabsorciones fetales, y de interrupciones del embarazo. En ratas, se observaron en la descendencia de padres tratados con omeprazol en dosis de 13,8 a 138 mg / kg / día (alrededor de 5,6 a 56 veces las dosis humanas sobre un área de superficie corporal promedio), toxicidad dosis-dependiente embrión /fetal y toxicidad postnatal. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Han sido recibidos informes esporádicos de anomalías congénitas de bebés nacidos de madres que han recibido omeprazol durante el embarazo.

- Lactancia

La excreción de esomeprazol en la leche materna no ha sido estudiada. Sin embargo, las concentraciones de omeprazol se han medido en la leche materna de una mujer tras la administración oral de 20 mg. Dado que el esomeprazol probablemente sea excretado en la leche humana, dado el potencial riesgo de reacciones adversas graves en los lactantes con dicho fármaco y dado el potencial riesgo de tumorigenicidad demostrado para omeprazol en estudios de carcinogenicidad en ratas, se debe decidir si se

G

REGIONAL S. de L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico

suspende la lactancia o se discontinúa el fármaco, considerando para ello la importancia del fármaco para la madre.

- Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de esomeprazol I.V. para inyección se han establecido en pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad para el tratamiento a corto plazo de la reflujo gastroesofágico con esofagitis erosiva. Sin embargo, la eficacia no ha sido establecida en pacientes menores de 1 mes de edad.

1 mes a 17 años de edad:

El uso de esomeprazol I.V. en pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad para el tratamiento a corto plazo del reflujo gastroesofágico con esofagitis erosiva está apoyada en: a) los resultados observados en los estudios de farmacocinética (PK) con esomeprazol IV realizado en pacientes pediátricos, b) predicciones de un modelo de farmacocinética comparando datos farmacocinéticos IV entre pacientes adultos y pediátricos, y c) la relación entre la exposición y los resultados farmacodinámicos obtenidos de datos de adulto IV y datos orales de pacientes pediátricos y d) resultados farmacocinéticos de estudios adecuados, controlados, que avalaron la aprobación de esomeprazol para inyección en adultos, los cuales están incluidos en los rótulos actualmente aprobados.

- Uso geriátrico

Del número total de pacientes que recibieron esomeprazol oral en ensayos clínicos, 1.459 tenían 65 y 74 años de edad y 354 pacientes tenían 75 o más años de edad.

No se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia entre las personas mayores y los más jóvenes, y los reportes clínicos no ha identificado diferencias en las respuestas entre los dos grupos de pacientes, pero no puede ser descartada una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

- Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave no se debe exceder una dosis de 20 mg una vez al día.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos:

La seguridad de esomeprazol intravenoso se basa en los resultados de los



0792

Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico

Gy

ensayos clínicos llevados a cabo en tres poblaciones diferentes, incluyendo pacientes

con reflujo gastroesofágico sintomático con o sin antecedentes de esofagitis erosiva (n=199), pacientes con esofagitis erosiva (n = 160) y sanos (n = 204). Las reacciones adversas que ocurren en > 1% de los pacientes tratados con

8192

esomeprazol intravenoso (n = 359) en los ensayos se enumeran debajo:

Ensayos en pacientes con Reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva: los datos descritos a continuación reflejan la exposición a esomeprazol I.V. en 359 pacientes. Esomeprazol I.V. sólo se estudió en ensayos controlados activamente. La población fue de 18 a 77 años de edad, el 45% hombres, 52% caucásicos, 17% negros, 3% asiáticos, 28% otros, y que tenían esofagitis por reflujo erosiva (44%) o reflujo gastroesofágico (56%). La mayoría de los pacientes recibieron dosis de 20 ó 40 mg intravenoso.

Tabla de reacciones adversas:

dolor de cabeza.....	10,9%
flatulencia.....	10,3%
náusea.....	6,4%
dolor abdominal.....	5,8%
diarrea.....	3,9%
boca seca.....	3,9%
mareo / vértigo.....	2,8%
estreñimiento.....	2,5%
reacción en el lugar de inyección.....	1,7%
prurito.....	1,1%

El tratamiento intravenoso con esomeprazol 20 y 40 mg se encontró que tiene un perfil de seguridad similar a la de la administración oral de esomeprazol.

Efectos sobre la gastrina sérica: En estudios que involucraron a más de 200 pacientes los niveles de gastrina sérica aumentaron durante las primeras 1 a 2 semanas de administración de dosis terapéuticas diarias, en paralelo con la inhibición de la secreción ácida. No ocurrió ningún otro aumento de la concentración de gastrina sérica al continuar el tratamiento. Comparados con los aumentos provocados por antagonistas de receptor H2, los aumentos producidos por dosis de 20 mg de omeprazol fueron mayores. Los valores de gastrina retornaron a los niveles previos al tratamiento, usualmente en una a dos semanas luego de discontinuar la terapia.

Como otros agentes que elevan el pH gástrico el omeprazol administrado por 14 días en individuos sanos, produjo un aumento significativo en las concentraciones intragástricas de bacterias viables. El esquema de especies

GH

REGIONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico
Director Tecnico

bacterianas era indistinto del encontrado en saliva comunmente. Todos los cambios se resolvieron dentro de los tres días de suspendido el tratamiento.

No se han observado efecto sistemático dosis - dependiente, sobre la secreción de pepsina basal o estimulada en humanos, sin embargo cuando el pH gástrico es mantenido a valores mayores o iguales a 4, la secreción basal de pepsina es baja, y la actividad de la pepsina disminuye.

8192

El omeprazol es generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos las siguientes reacciones adversas se presentaron más comunmente (1 % o más de los pacientes): Cefaleas, diarreas, dolor abdominal, náuseas, mareos, vómitos, rush, constipación, tos, astenia, dolor de espalda, flatulencias, regurgitación ácida.

Pediatría:

En un estudio aleatorio, abierto, multinacional para evaluar la farmacocinética de dosis repetidas intravenosas de esomeprazol una vez al día, mostró que el esomeprazol fue bien tolerado en pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, ambos inclusive. Los resultados de seguridad son coherentes con el perfil de seguridad conocido de esomeprazol y no fueron identificados signos de seguridad inesperados.

Experiencia post- comercialización del esomeprazol:

Debido a que estas reacciones son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han recibido informes espontáneos de eventos adversos con el uso post-comercialización de esomeprazol. Estos informes se produjeron pocas veces y se enumeran por sistema corporal:

Generales: fiebre, fatiga, malestar.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: en raras instancias, pancitopenia, agranulocitosis (en algunos casos fatal), neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucocitosis y anemia hemolítica.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis (en algunos casos fatal), anorexia, colon irritable, flatulencia, decoloración fecal, candidiasis esofágica, atrofia de la mucosa lingual, sequedad bucal, estomatitis. Durante el tratamiento con omeprazol, raramente se notaron pólipos de las glándulas fúndicas gástricas, estos pólipos son benignos y aparentan ser reversibles cuando se discontinúa

KLONAL S. de L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico

Gy

el tratamiento. El cárcinoide gastroduodenal con síndrome ZE fue reportado por algunos pacientes, tratados a largo plazo con omeprazol. Se cree que este hallazgo es una manifestación de la condición subyacente que está asociada con ese tipo de tumores.

0192



Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis con o sin ictericia. Leves y raramente marcadas elevaciones de los test de funcionalidad hepática: ALT (SGPT), AST (SGOT), gamaglutamiltranspeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina. En raras ocasiones ha ocurrido enfermedad hepática incluyendo, hepatitis hepatocelular, colestática o mixta, necrosis hepática (en algunos casos fatal), falla hepática (en algunos casos fatal), y encefalopatía hepática.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica / shock.

Infecciones e infestaciones: candidiasis gastrointestinal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipomagnesemia, hiponatremia, hipoglucemia, aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares, mialgia, debilidad muscular, dolor articular, dolor en las piernas, fractura ósea.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos: encefalopatía hepática, alteración del gusto. Disturbios psíquicos incluyendo: depresión, agresión, alucinaciones, agitación, confusión, insomnio, nerviosismo, temblores, apatía, somnolencia, ansiedad, anomalías en los sueños, vértigo, parestecia, disestocia hemifacial.

Trastornos renales y urinarios: Nefritis intersticial, infecciones del tracto urinario, piuria microscópica, modificación de la frecuencia urinaria, elevación de la creatinina sérica, proteinuria, hematuria, glucosuria.

Aparato reproductor y de la mama: dolor testicular, ginecomastia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo, epistaxis y dolor faríngeo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rush y muy raramente casos de reacciones generalizadas severas en piel, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, (en algunos casos fatal), síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme (algunos severos), inflamación de la piel, urticaria, angioedema, prurito, alopecia, sequedad de la piel, hiperhidrosis, fotosensibilidad.

Trastornos cardiovasculares: dolor de pecho o angina, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, presión sanguínea elevada, edema periférico.

Trastorno en los sentidos: tinitus.

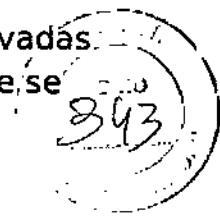
La incidencia de reacciones adversas en pacientes mayores de 65 años fue similar a la observada para menores de dicha edad.

Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico

G

Terapia cambiada con claritromicina:

No se han descrito reacciones adversas que se diferencien de las observadas para cada una de las drogas administradas por separado. Los efectos que se diferencian de los descritos para el omeprazol administrado solo, son: alteración del gusto (con mayor frecuencia), decoloración lingual, rinitis, faringitis, gripe.



3192

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO:

Si usted está en tratamiento con Klomeprax durante más de tres meses, es posible que sus niveles de magnesio en la sangre disminuyan. Los niveles bajos de magnesio pueden manifestarse como fatiga, contracciones musculares involuntarias, desorientación, convulsiones, mareos o

ritmo cardíaco. Si usted tiene alguno de estos síntomas, informe a su médico de inmediato. Los niveles bajos de magnesio también pueden llevar a una reducción en los niveles de potasio o de calcio en la sangre. Su médico podría decidir llevar a cabo análisis periódicos para controlar sus niveles de magnesio.

En casos muy raros, Klomeprax puede afectar a los glóbulos blancos provocando una disminución de la respuesta inmunitaria. Si tiene una infección con síntomas como fiebre con un empeoramiento **grave** del estado general o fiebre con síntomas de una infección local como dolor en el cuello, garganta, boca o dificultad para orinar, debe consultar a su médico lo antes posible para descartar una disminución del número de glóbulos blancos (agranulocitosis) mediante un análisis de sangre. Es importante que, en este caso, informe sobre su medicación.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La dosis letal mínima de esomeprazol sódico en ratas después de la administración en bolo fue de 310 mg / kg (aproximadamente 62 veces la dosis humana sobre una superficie corporal promedio). Los principales signos de toxicidad aguda fueron: reducción de la actividad motora, cambios en la frecuencia respiratoria, temblores, ataxia y convulsiones clónicas intermitentes. Los síntomas descritos en una sobredosis de esomeprazol (dosis superiores a 240 mg / día) son transitorios. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol transcurrieron sin complicaciones. No se conoce ningún antídoto específico para esomeprazol. El esomeprazol se haya extensamente unido a proteínas y por lo tanto no es fácilmente dializable.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Al igual que con cualquier sobredosis, la posibilidad de ingestión de múltiples drogas debe ser considerado.

REGIONAL S.A.S.
Leonardo Iannillo
Farmaceutico
Director Técnico

Los informes de sobredosis con omeprazol en los seres humanos también pueden ser relevantes. Las dosis registradas fueron de hasta 2.400 mg (120 veces la dosis clínica usual recomendada). Las manifestaciones fueron variables, pero incluyen confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náuseas, sudoración, dolor de cabeza, enrojecimiento, sequedad de boca y otras reacciones adversas similares a las observadas en la experiencia clínica normal.



Los síntomas son transitorios y no se han reportado consecuencias clínicas. No se conoce ningún antídoto específico para el omeprazol. El omeprazol se haya extensamente unido a proteínas, y por lo tanto no es fácilmente dializable. En un caso de sobredosificación, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Las dosis letales de omeprazol después de la administración oral única son: 1500 mg /Kg en los ratones, y mayores de 4000 mg /Kg en las ratas, y luego de inyecciones intravenosas únicas, estos valores son de 100 mg /Kg en los ratones, y mayores de 40 mg /Kg en las ratas. Los animales que recibieron estas dosis exhibieron: sedación, ptosis, convulsiones, actividad disminuida, disminución de la temperatura corporal y de la frecuencia respiratoria, con aumento de la profundidad respiratoria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel: (011) 4962 - 6666 / 2247.

Hospital Posadas. Tel (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco a temperatura no mayor de 30°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES:

Klomeprax:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente, envases conteniendo 25 frascos ampolla y 25 ampollas de disolvente también envases conteniendo 100 frascos ampolla y 100 ampollas de disolvente, siendo éstos 2 últimos, para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

LEONARDO S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico
Director Tecnico

Certificado N°: 48.514

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Fecha de última revisión: ___/___/___

9 2



G

LEONARDO IANNELLO
Farmacéutico
Director Técnico

8 1 9 2



KLOMEPRAX

OMEPRAZOL

Polvo para solución inyectable I.V. e infusión

Venta bajo receta

Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

“CONSULTE A SU MÉDICO”

A- ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

•Es importante que le advierta a su médico:

Si usted es alérgico (hipersensible) al omeprazol o a cualquiera de los demás componentes de Klomeprax o posee otros problemas médicos y/o recibe otros tratamientos actualmente.

Si usted es alérgico a otros medicamentos del grupo de los inhibidores de la bomba de protones (e.j. pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, esomeprazol).

Si está tomando si está tomando un medicamento que contenga nelfinavir (utilizado en el tratamiento de la infección por VIH).

Tenga especial cuidado con Klomeprax:

•Consulte con su médico o enfermera antes de que le administren Klomeprax:

-Si tiene problemas hepáticos, graves,

-Si usted tiene problemas renales graves.

Klomeprax puede enmascarar los síntomas de otras enfermedades. Por lo tanto, advierta a su médico si observa alguno de los siguientes eventos antes de que le administren Klomeprax o contacte con su médico inmediatamente, si los observa luego de su administración,

-Pierde mucho peso sin razón.

-Presenta dolor de estómago o indigestión.

-Comienza a vomitar alimentos o sangre.

-Presenta problemas para tragar.

-Las heces aparecen negras (manchadas de sangre).

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico

Director Técnico

CF

8192



Recibir un inhibidor de la bomba de protones como Klomeprax, especialmente durante un período de más de un año, puede aumentar ligeramente el riesgo de que se fracture la cadera, muñeca o columna vertebral. Informe a su médico si tiene usted osteoporosis o si está tomando corticosteroides (que pueden aumentar el riesgo de osteoporosis).

•Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es porque Klomeprax puede afectar a la forma en que algunos medicamentos actúan y algunos medicamentos pueden influir sobre el efecto de Klomeprax.

No le administrarán Klomeprax si está tomando: Un medicamento que contenga nelfinavir (utilizado para el tratamiento de la infección por VIH). Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos: Atazanavir (utilizado para el tratamiento de la infección por VIH). Clopidogrel (utilizado para la prevención de coágulos de sangre). Ketoconazol, itraconazol o voriconazol (para las infecciones producidas por hongos).

Erlotinib (utilizado en el tratamiento del cáncer).

Citalopram, imipramina, clomipramina (para el tratamiento de la depresión).

Diazepam (utilizado para el tratamiento de la ansiedad, como relajante muscular o para la epilepsia).

Fenitoína (para la epilepsia). Si está tomando fenitoína, su médico necesitará controlar cuándo empieza o cuándo termina de recibir Klomeprax.

Medicamentos que se utilizan para hacer la sangre más fluida tales como warfarina. Puede que su médico necesite controlar cuándo empieza o cuándo termina de recibir Klomeprax.

Cilostazol (utilizado para el tratamiento de la claudicación intermitente - dolor en las piernas al caminar causado por un bombeo sanguíneo insuficiente).

Cisaprida (utilizado para la indigestión y ardor de estómago).

Digoxina (utilizada para problemas cardíacos).

Metotrexato (medicamento quimioterápico utilizado a dosis altas en el tratamiento del cáncer). Si está tomando dosis altas de metotrexato, su médico puede interrumpir temporalmente su tratamiento con Klomeprax.

Tacrolimus (utilizado en trasplantes de órganos).

Rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis).

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (utilizada para tratar la depresión).

Ampicilina.

Sales de hierro.

Quinidina.

Claritromicina.

Amoxicilina.

•Embarazo y lactancia

Antes de que le administren Klomeprax, consulte a su médico si está embarazada o intentando quedarse. Su médico decidirá si puede administrársele Klomeprax durante este periodo.

Se desconoce si Klomeprax pasa a la leche materna. Por lo tanto, no se debe recibir Klomeprax durante la lactancia.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannelli
Farmacéutico
Director Técnico

G



•Conducción y uso de máquinas

No es probable que Klomeprax afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. No deben realizarse dichas tareas peligrosas hasta tanto se conozca la respuesta individual al tratamiento.

B-USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO:

CÓMO SE LE ADMINISTRARÁ KLOMEPRAX

Klomeprax puede administrarse a niños y adolescentes de 1 a 17 años y a adultos , incluyendo pacientes de edad avanzada.

Administración de Klomeprax

Klomeprax será administrado por su médico que decidirá la dosis que necesita.

Adultos:

1-Procedimiento directo:

Klomeprax I.V. 40 mg será administrado en inyección intravenosa lenta (en 5 minutos) una vez al día a una velocidad no mayor a 4 ml / minuto. La inyección intravenosa de 40 mg conlleva una disminución de la acidez intragástrica de 90 % en 24 horas.

Síndrome de Zollinger - Ellison:

La posología será ajustada individualmente para cada paciente.

Ancianos: No es necesario el ajuste de la dosis.

2-Procedimiento por goteo:

Klomeprax I.V. 40 mg será administrado por goteo durante un período de 20 a 30 minutos.

Pediatría:

La dosis recomendada para niños entre 1 mes y 17 años de edad, inclusive, se describe a continuación.

Niños entre 1 y 17 años:

-Con peso menor a 55 kg: 10 mg

-Con peso mayor o igual a 55 kg: 20 mg

Niños entre 1 mes y 1 año:

0,5 mg/kg

REGIONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico
Director Tecnico

CF



2-Procedimiento por goteo:

Klomeprax I.V. 40 mg será administrado por goteo durante un período de 20 a 30 minutos.

C- MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

El médico y el farmacéutico del centro de salud son responsables de la correcta conservación, manejo y eliminación de Klomeprax.

No se debe utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

D- EFECTOS INDESEABLES:

Al igual que todos los medicamentos, Klomeprax puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves, contacte con un médico inmediatamente:

Adultos:

Tabla de reacciones adversas:

dolor de cabeza.....	10,9%
flatulencia.....	10,3%
náusea.....	6,4%
dolor abdominal.....	5,8%
diarrea.....	3,9%
boca seca.....	3,9%
mareo / vértigo.....	2,8%
estreñimiento.....	2,5%
reacción en el lugar de inyección.....	1,7%
prurito.....	1,1%

Se encontró que el tratamiento intravenoso con esomeprazol 20 y 40 mg, tiene un perfil de seguridad similar a la de la administración oral de esomeprazol.

Como otros agentes que elevan el pH gástrico, el omeprazol administrado por 14 días en individuos sanos, produce un aumento significativo en las concentraciones intragástricas de bacterias viables. El esquema de especies bacterianas es indistinto del encontrado en saliva comunmente. Todos los cambios se resuelven dentro de los tres días de suspendido el tratamiento.

El omeprazol es generalmente bien tolerado.

KLONAL S.A.L.
Leonardo Janneric
Farmacéutico
Director Técnico

Gf



•Experiencia post- comercialización del esomeprazol:

Se han recibido informes espontáneos de eventos adversos con el uso post-comercialización de esomeprazol. Estos informes se produjeron pocas veces y se enumeran por sistema corporal:

Generales: fiebre, fatiga, malestar.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: en raras instancias, pancitopenia, agranulocitosis (en algunos casos fatal), neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucocitosis y anemia hemolítica.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis (en algunos casos fatal), anorexia, colon irritable, flatulencia, decoloración fecal, candidiasis esofágica, atrofia de la mucosa lingual, sequedad bucal, estomatitis. Durante el tratamiento con omeprazol, raramente se notaron pólipos de las glándulas fúndicas gástricas, estos pólipos son benignos y aparentan ser reversibles cuando se discontinúa el tratamiento. El carcinóide gastroduodenal con síndrome ZE fue reportado por algunos pacientes, tratados a largo plazo con omeprazol. Se cree que este hallazgo es una manifestación de la condición subyacente que está asociada con ese tipo de tumores.

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis con o sin ictericia. Leves y raramente marcadas elevaciones de los test de funcionalidad hepática: ALT (SGPT), AST (SGOT), gamaglutamiltranspeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina. En raras ocasiones ha ocurrido enfermedad hepática incluyendo, hepatitis hepatocelular, colestática o mixta, necrosis hepática (en algunos casos fatal), falla hepática (en algunos casos fatal), y encefalopatía hepática.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica / shock.

Infecciones e infestaciones: candidiasis gastrointestinal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipomagnesemia, hiponatremia, hipoglucemia, aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares, mialgia, debilidad muscular, dolor articular, dolor en las piernas, fractura ósea.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos: encefalopatía hepática, alteración del gusto. Disturbios psíquicos incluyendo: depresión, agresión, alucinaciones, agitación, confusión, insomnio, nerviosismo, temblores, apatía, somnolencia, ansiedad, anormalidades en los sueños, vértigo, parestecia, disestocia hemifacial.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannellic
Farmaceutico

Director Técnico

G

8 1 9 2



Trastornos renales y urinarios: Nefritis intersticial, infecciones del tracto urinario, piuria microscópica, modificación de la frecuencia urinaria, elevación de la creatinina sérica, proteinuria, hematuria, glucosuria.

Aparato reproductor y de la mama: dolor testicular, ginecomastia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo, epistaxis y dolor faríngeo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rush y muy raramente casos de reacciones generalizadas severas en piel, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, (en algunos casos fatal), síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme (algunos severos), inflamación de la piel, urticaria, angioedema, prurito, alopecia, sequedad de la piel, hiperhidrosis, fotosensibilidad.

Trastornos cardiovasculares: dolor de pecho o angina, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, presión sanguínea elevada, edema periférico.

Trastorno en los sentidos: tinitus.

La incidencia de reacciones adversas en pacientes mayores de 65 años fue similar a la observada para menores de dicha edad.

Terapia cambiada con claritromicina:

No se han descrito reacciones adversas que se diferencien de las observadas para cada una de las drogas administradas por separado. Los efectos que se diferencian de los descritos para el omeprazol administrado solo, son: alteración del gusto (con mayor frecuencia), decoloración lingual, rinitis, faringitis, gripe.

No se alarme por esta lista de posibles efectos adversos. Es probable que no presente ninguno de ellos. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

E- RECORDATORIO:

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

F- PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO:

Si usted está en tratamiento con Klomeprax durante más de tres meses, es posible que sus niveles de magnesio en la sangre disminuyan. Los niveles bajos de magnesio pueden manifestarse como fatiga, contracciones musculares involuntarias, desorientación, convulsiones, mareos o ritmo cardíaco. Si usted tiene alguno de estos síntomas, informe a su médico de inmediato. Los niveles bajos de magnesio también pueden llevar a una reducción en los niveles de

4

KLONAL S.A. U.
Leonardo Iannelli
Farmacéutico

Director Técnico



potasio o de calcio en la sangre. Su médico podría decidir llevar a cabo análisis periódicos para controlar sus niveles de magnesio.
En casos muy raros, Klomeprax puede afectar a los glóbulos blancos provocando una disminución de la respuesta inmunitaria. Si tiene una infección con síntomas como fiebre con un empeoramiento grave del estado general o fiebre con síntomas de una infección local como dolor en el cuello, garganta, boca o dificultad para orinar, debe consultar a su médico lo antes posible para descartar una disminución del número de glóbulos blancos (agranulocitosis) mediante un análisis de sangre. Es importante que, en este caso, informe sobre su medicación.

PRESENTACIONES:

Klomeprax:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente, envases conteniendo 25 frascos ampolla y 25 ampollas de disolvente también envases conteniendo 100 frascos ampolla y 100 ampollas de disolvente, siendo éstos 2 últimos, para uso hospitalario exclusivo.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en lugar seco a temperatura no mayor de 30°C, en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 48.514

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Fecha de última revisión:

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Klonal Laboratorios

Planta: Lamadrid 802 - Quilmes - Provincia de Bs. As., Argentina. C.P. (B1878CZV)-Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico

Director Técnico