



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-04469058-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-04469058-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL S.R.L. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada KLOMEPRAX / OMEPRAZOL Certificado N° 48.514.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma KLONAL S.R.L. para la especialidad medicinal que se denominará KLOMEPRAX / OMEPRAZOL 40 mg, la nueva forma farmacéutica de POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2022-63928792-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 48.514 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los rótulos para KLOMEPRAX según GEDOS N° IF-2021-39625708-APN-DERM#ANMAT, GEDO N° IF-2021-39626164-APN-DERM#ANMAT, GEDO N° IF-2021-39625983-APN-DERM#ANMAT, GEDO N° IF-2021-39626291-APN-DERM#ANMAT, GEDO N° IF-2021-39625840-APN-DERM#ANMAT; prospectos según GEDO N° IF-2021-39625511-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según GEDO N° IF-2021-39625231-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 9707/19.

ARTICULO 5°.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulos, prospectos y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-04469058-APN-DGA#ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma KLONAL S.R.L., para la Especialidad Medicinal con Certificado de Autorización N° 48.514, la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: KLOMEPRAX
- NOMBRE/S GENERICO/S Y CONCENTRACION: OMEPRAZOL (como OMEPREZOL SÓDICO) 40 mg.
- FORMA FARMACÉUTICA: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE.
- VIA DE ADMINISTRACIÓN: INYECTABLE (PARA USO INTRAVENOSO E INFUSIÓN).
- EXCIPIENTES: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE: MANITOL 78,90 mg. CADA AMPOLLA CON SOLVENTE CONTIENE: POLIETILENGLICOL 400 4,0g, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5,49 mg, CITRATO DE SODIO 50% c.s.p. pH 4,5 pH, AGUA PARA INYECTABLE c.s.p. 10 ml.
- ENVASE DEL POLVO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO Y TAPON ELASTOMERICO. ENVASE DEL SOLVENTE: AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO.
- PRESENTACIÓN Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: EN ENVASES CONTENIENDO 1, 25 y 100 FRASCOS AMPOLLAS ACOMPAÑADOS CADA UNO CON SUS RESPECTIVAS AMPOLLAS DE SOLVENTE, SIENDO LAS DOS

ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO. EN ENVASES CONTENIENDO 1, 25 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS SIN AMPOLLAS DE SOLVENTE, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: PROTEGER DE LA LUZ, EN LUGAR SECO A TEMPERATURA ENTRE 8°C Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. RECONSTITUIDO: UNA VEZ RECONSTITUIDO CON EL SOLVENTE DE KLOMEPRAX SE DEBE ADMINISTRAR INMEDIATAMENTE; UNA VEZ DILUÍDO EL RECONSTITUIDO EN SOLUCIÓN FISIOLÓGICA, CONSERVAR ENTRE 8°C Y 30° C Y ADMINISTRAR DENTRO DE LAS 12 HS POSTERIORES A LA DULUCIÓN; UNA VEZ DILUÍDO EL RECONSTITUIDO EN SOLUCIÓN DE DEXTROSA AL 5%, CONSERVAR ENTRE 8°C Y 30°C Y ADMINISTRAR DENTRO DE LAS 5 HS POSTERIORES A LA DILUCIÓN.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

LUGAR DE ELABORACIÓN: KLONAL S.R.L. (Lamadrid 802, Quilmes, Buenos Aires) elaboración completa.

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

EX-2020-04469058-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO Corr EX-2020-04469058- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.24 15:40:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.24 15:40:04 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

KLOMEPRAX
OMEPRAZOL (como OMEPRAZOL SÓDICO) 40 mg
Polvo para Solución inyectable
Para uso Intravenoso e Infusión

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de **KLOMEPRAX 40 mg** contiene:

Omeprazol Sódico (equivalente a 40 mg de Omeprazol).....42,5 mg
Manitol.....78,90 mg

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en lugar seco, protegido de la luz a temperatura entre 8 y 30°C, en su envase original.

Una vez reconstituido con el Solvente de Klomeprax se debe administrar inmediatamente.

Una vez reconstituido con solución fisiológica, administrar dentro las 12 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 5 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación: Envases conteniendo 25 frascos ampolla (polvo). **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO (*)**

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48514

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802- Quilmes (1878).

Provincia de Buenos Aires

(*) Nota: Igual rótulo se utilizará para la presentación de Envases conteniendo 100 frascos ampolla (polvo). **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**

KLONAL LABORATORIOS S.R.L.
Dra. SERGIO MARIA OLIVERA
CO-DIRECTORA
M.N. 33397 - M. 2. 1998



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo secundario frasco ampolla UHE prod KLOMEPRAX EX-2020-04469058- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.05 16:25:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.05 16:25:04 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**KLOMEPRAX
OMEPRAZOL (como OMEPRAZOL SODICO) 40 mg
Polvo para Solución inyectable
Para uso Intravenoso e Infusión**

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de **KLOMEPRAX 40 mg** contiene:

Omeprazol Sódico (equivalente a 40 mg de Omeprazol).....42,5 mg
Manitol.....78,90 mg

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en lugar seco, protegido de la luz a temperatura entre 8 y 30°C, en su envase original.

Una vez reconstituido con el Solvente de Klomeprax se debe administrar inmediatamente.

Una vez reconstituido con solución fisiológica, administrar dentro las 12 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 5 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación: Envases conteniendo 1 frasco ampolla (polvo).

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48514

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802- Quilmes (1878).

Provincia de Buenos Aires

LABORATORIO KLONAL S.R.L.
C/O. DR. MARIA VIRGINIA
M. N. 18454 M.P. 18454



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo secundario frasco ampolla prod KLOMEPRAX EX-2020-04469058- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:50 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

KLOMEPRAX
OMEPRAZOL (como OMEPRAZOL SÓDICO) 40 mg
Polvo para Solución inyectable
Para uso Intravenoso e Infusión

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de **KLOMEPRAX 40 mg** contiene:

Omeprazol Sódico (equivalente a 40 mg de Omeprazol).....42,50 mg
Manitol.....78,90 mg

Cada ampolla de **SOLVENTE PARA KLOMEPRAX** contiene:

Polietilenglicol 400..... 4,0 g
Acido cítrico Anhidro.....5,49 mg
Citrato de Sodio 50% csp.....pH 4,5
Agua para inyección csp..... 10 ml

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en lugar seco, protegido de la luz a temperatura entre 8 y 30°C, en su envase original.

Una vez reconstituido con el Solvente de Klomeprax se debe administrar inmediatamente.

Una vez reconstituido con solución fisiológica, administrar dentro las 12 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 5 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación: Envases conteniendo 25 frascos ampolla (polvo) mas 25 ampollas de solvente x 10 ml. **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO (*)**

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48514

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802- Quilmes (1878).

Provincia de Buenos Aires

LABORATORIO KLONAL S.R.L.
DR. SERRANO M.B. ARGENTINA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13303 - C.P. 1878

(*) Nota: Igual rótulo se utilizará para la Presentación de Envases conteniendo 100 frascos ampolla (polvo) mas 100 ampollas de solvente x 10 ml. USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

REDACTED
DR. SERENNA MARIA VIRGINIA
CO-DIRECTORa
M.N. 12345 - M.P. 123456



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo secundario frasco ampolla + ampolla de solvente UHE prod KLOMEPRAX EX-2020-04469058- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:37 -03:00

8. PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**KLOMEPRAX
SOLVENTE
Para uso Intravenoso e Infusión**

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada SOLVENTE KLOMEPRAX, contiene:

Polietilenglicol 400.....	4,00 g
Acido Cítrico Anhidro.....	5,49 mg
Citrato de Sodio 50 % csp.....	pH 4,5
Agua para inyectable csp.....	10 ml

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

**Dir.Tecnica: Leonardo Iannello
Farmaceutico**

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.
Lamadrid 802- Quilmes (1878).
Provincia de Buenos Aires

KLONAL LABORATORIO
DR. SERRANO ROSA ARGENTINA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 13393
1984



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo primario prod KLOMEPRAX EX-2020-04469058- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:21 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

KLOMEPRAX
OMEPRAZOL (como OMEPRAZOL SÓDICO) 40 mg
Polvo para Solución inyectable
Para uso Intravenoso e Infusión

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de **KLOMEPRAX 40 mg** contiene:

Omeprazol Sódico (equivalente a 40 mg de Omeprazol).....42,50 mg
Manitol.....78,90 mg

Cada ampolla de **SOLVENTE PARA KLOMEPRAX** contiene:

Polietilenglicol 400.....4,0 g
Acido cítrico Anhidro.....5,49 mg
Citrato de Sodio 50% csp.....pH 4,5
Agua para inyección csp.....10 ml

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en lugar seco, protegido de la luz a temperatura entre 8 y 30°C, en su envase original.

Una vez reconstituido con el Solvente de Klomeprax se debe administrar inmediatamente.

Una vez reconstituido con solución fisiológica, administrar dentro las 12 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 5 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación: Envases conteniendo 1 frasco ampolla (polvo) mas 1 ampolla de solvente x 10 ml.

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48514

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802- Quilmes (1878).

Provincia de Buenos Aires

KLONAL LABORATORIOS S.R.L.
Dir. SECTORA: INDAPIA ARGENTINA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13392 - N.º 18454



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo secundario frasco ampolla + ampolla de solvente prod KLOMEPRAX EX-2020-04469058- -
APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.05 16:24:07 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

KLOMEPRAX

OMEPRAZOL (como OMEPRAZOL SODICO) 40 mg
Polvo para Solución inyectable
Para uso Intravenoso e Infusión

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

Omeprazol (como Omeprazol Sódico 42,5 mg) 40,00 mg
Excipientes: Manitol.....78,90 mg.

Cada ampolla de SOLVENTE PARA KLOMEPRAX contiene:

Polietilenglicol 400.....4,00 g
Acido cítrico anhidro.....5,49 mg
Citrato de sodio 50% c.s.p.pH 4,5
Agua para inyectables c.s.p..... 10 ml.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

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.
Eradicación de *Helicobacter pylori* coadministrando omeprazol con claritromicina.

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

KIONAI LABORATORIOS
Dra. SERRANO MARIA VIRGINIA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 13393

H⁺ / K⁺ ATPasa parietal. Al discontinuar la administración de la droga, la actividad secretoria re-torna 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 10a 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 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/minen 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.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis se ajustará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

KTANAL LABORATORIO
Dra. SERRANO MARIA JERINA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 13367 - MSP. 18454

• Úlcera duodenal, úlcera gástrica, esofagitis por reflujo (a utilizar cuando la vía oral sea impracticable o insuficiente):

Una ampolla por día (40 mg de Omeprazol), por vía I.V. exclusivamente.

• Síndrome de Zollinger-Ellison:

Se recomienda una dosis inicial de 60 mg de Omeprazol diarios.

En muchos casos son necesarias dosis superiores para solucionar el cuadro. Estas dosis deben ser determinadas individualmente para cada paciente.

Cuando la dosis supere los 60 mg de Omeprazol, debe ser dividida en dos inyecciones I.V. por día.

• Profilaxis de aspiración ácida quirúrgica:

Administrar Klomeprax por vía I.V. lenta, 1 hora antes del acto quirúrgico.

Si el procedimiento se prolonga más de 2 horas, debe aplicarse otra dosis de Klomeprax.

Modo de Administración:

Preparar Klomeprax, solución inyectable agregando al frasco ampolla el contenido de la ampolla de solvente provista (no utilizar otro tipo de solvente).

Una vez reconstituido administrar inmediatamente.

• Inyección intravenosa lenta: la misma debe realizarse en un período de 2,5 minutos como mínimo y con una velocidad máxima de 4 ml/min.

• Infusión intravenosa: administrar la solución reconstituida en 100 ml de solución para infusión (fisiológica o dextrosa al 5%) por goteo intravenoso en 20-30 minutos. Una vez reconstituido con solución fisiológica, administrar dentro las 12 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 5 hs posteriores a la dilución, conservándolo entre 8°C y 30°C.

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.

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, Omeprazol).

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 de fracturas de caderas, muñecas y columna debido a osteoporosis. El riesgo de fracturas se incrementó en pa-

REGIONAL LABORATORIO
Dra. SPERANZA MARIA VIRGINIA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 13393 - Imp. 18454

cientes 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 necesitarán 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.

Uso concomitante de omeprazol con Hypericum perforatum o rifampicina:

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 evalúen los niveles séricos de cromogranina A y considerar repetir el test si los niveles iniciales de cromogranina A son altos.

Interacciones:

El Omeprazol puede llegar a retardar la eliminación de otros medicamentos que sufran metabolización oxidativa hepática (por ej.: diazepam, fenitoína, warfarina) razón por la que deberá evaluarse la posible necesidad de utilizar dosis menores de esos fármacos. La inhibición de la secreción ácida gástrica puede llegar a interferir en la absorción de medicamentos en los que el pH sea un factor determinante de su biodisponibilidad (ej.: éteres de ampicilina, ketoconazol, sales de hierro).

Interacciones medicamentosas:

El Omeprazol se metaboliza en el hígado por CYP2C19 y CYP3A4.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que no es probable que el Omeprazol 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 Omeprazol 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 Omeprazol. Los aumentos en el INR (cociente internacional normalizado) 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 Omeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4, tal como el voriconazol, puede dar lugar a más del doble de la concentración de Omeprazol. El ajuste de dosis de Omeprazol 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.

KIONAI LABORATORIA
Dra. SERRANO DE LA VIRGINIA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13593 N.P. 18454

Las drogas que inducen los citocromos CYP2C19 o CYP3A4 (tales como rifampicina) pueden conducir a la disminución de los niveles séricos de Omeprazol. 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 metabolizadores del CYP2C19 lentos (Cmax y AUC disminuyeron un 37,5% y 37,9%, respectivamente) y metabolizadores rápidos (Cmax y AUC disminuyeron un 49,6% y 43,9%, respectivamente).

Debe evitarse el uso concomitante de la hierba de San Juan o rifampicina con Omeprazol. La administración concomitante de anticonceptivos orales, diazepam, fenitoína o quinidina no parece cambiar el perfil farmacocinético de Omeprazol.

Por su inhibición profunda y duradera de la secreción ácida gástrica, el Omeprazol 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 Omeprazol 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 Omeprazol. Después de dosis múltiples de nelfinavir (1.250 mg, dos veces al día) y Omeprazol (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 Omeprazol (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 Omeprazol con atazanavir y nelfinavir. Para otras drogas antirretrovirales como saquinavir se han reportado niveles elevados en el suero cuando se administran con Omeprazol. 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 Omeprazol 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 coadministran con omeprazol. En los estudios que evaluaron la administración concomitante de Omeprazol y naproxeno (AINE no selectivo) o rofecoxib (AINE inhibidor selectivo de COX-2) no se identificaron cambios clínicamente relevantes en los perfiles farmacocinéticos del omeprazol o de dichos AINE.

Como el Omeprazol 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 Omeprazol. 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 Omeprazol se espera que se incremente también la biodisponibilidad de la primera, consecuentemente los pacientes pueden necesitar ser monitorizados.

KIAVAL LUCY BARRERO
Dra. SERRANO MARIA VIRGINIA
CO-DIRECTORA CLINICA
N.N. 1383 - 2008 - 2015

- 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 Omeprazol 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 Omeprazol, claritromicina y su metabolito (ver FARMACOCINETICA). Se contraindica la administración conjunta de claritromicina y cisapride, pimozide o terfenadina.

- Itraconazol.

- Citalopram, imipramina, clomipramina.

- Cilostazol.

- Cisaprida.

- 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 tratadas. Además, la hiperplasia de las células ECL estaba presente en todos los grupos tratados de ambos sexos. En uno de estos estudios, las ratas hembras 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 Omeprazol fue negativo. Sin embargo, el Omeprazol, 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 Omeprazol sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo se evaluaron 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

REGIONAL LABORATORIO
Dra. SERRANO DE VIRGINIA
CO-DIRECTORA
M.N. 73392 M.D. 19454

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 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.

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 8:

Estudios de teratología realizados en ratas con dosis orales de Omeprazol 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 omeprazol. 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 5,6 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 Omeprazol 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 Omeprazol 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 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 Omeprazol I.V. para inyección se han establecido en pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad para el tratamiento a corto plazo del 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 Omeprazol 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 apoyado en: a) los resultados observados en los estudios de farmacocinética (PK) con Omeprazol IV realizado en

ALIA HUMANIA LABORATORIOS S.A.
Dra. SERRANO MORA VIRGINIA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 13393 - 199. 18454

pacientes pediátricos, b) predicciones de un modelo de farmacocinética comparando datos farmacocinéticos IV entre pacientes adultos y pediátricos, c) la relación entre la exposición y los resultados farmacodinámicos obtenidos de datos de adultos IV y datos orales de pacientes pediátricos y d) resultados farmacocinéticos de estudios adecuados, controlados, que avalaron la aprobación de Omeprazol para inyección en adultos, los cuales están incluidos en los rótulos actualmente aprobados.

-Uso geriátrico

Del número total de pacientes que recibieron Omeprazol 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 han 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 Omeprazol intravenoso se basa en los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo en tres poblaciones diferentes, incluyendo pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático con o sin antecedentes de esofagitis erosiva (NV = 199), pacientes con esofagitis erosiva (NV = 160) y sanos (N2 = 204). Las reacciones adversas que ocurren en > 1% de los pacientes tratados con Omeprazol intravenoso (N2 = 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 Omeprazol I.V. en 359 pacientes. Omeprazol 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 o 40 mg intravenoso.

Tabla de reacciones adversas:

Dolor de cabeza	10,9%
Flatulencias	10,3%
Náuseas	6,4%
Dolor abdominal	5,8%
Diarrea	3,9%
Boca seca	3,9%
Mareos/vértigo	2,8%
Estreñimiento.....	2,5%
Reacción en el lugar de inyección	1,7%
Prurito	1,1%

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

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

KICHNAI LABORATORIO
DR. SERGIO MADRUGAL
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.B. 13392 - M.B. 8154

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

Efectos sistemáticos dosis-dependientes

No se han observado efectos sistemáticos dosis-dependientes, 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.

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, diarrea, dolor abdominal, náuseas, mareos, vómitos, rash, constipación, tos, astenia, dolor de espalda, flatulencias, regurgitación ácida.

Pediatría:

Un estudio aleatorio, abierto, multinacional para evaluar la farmacocinética de dosis repetidas intravenosas de Omeprazol una vez al día, mostró que el Omeprazol 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 Omeprazol y no fueron identificados signos de seguridad inesperados.

Experiencia post-comercialización del Omeprazol:

Debido a que estas reacciones son reportadas 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 Omeprazol. 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 carcinoíde 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), gamma-glutamyltranspeptidasa, 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.

MINISTERIO DE LA SALUD
CO-DIRECTORÍA DE FARMACIA VIRGINIA
M.N. 13393 - N.P. 1845

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, parestesia, disestesia 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.

Terapia combinada 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.

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 irregular.

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 Omeprazol sódico en ratas después de la administración en bolo fue de 310 mg / kg (aproximadamente 62 veces la dosis humana sobre una superficie corporal pro-

KYONAI LABORATORIO
Dra. SFRAN MARI MICHIA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 13393 - M.P. 1862

medio). 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 Omeprazol (dosis superiores a 240 mg/ día) son transitorios. Dosis únicas de 80 mg de Omeprazol transcurrieron sin complicaciones. No se conoce ningún antídoto específico para Omeprazol. El Omeprazol se halla 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.

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 observada son 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 halla 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 Nacional Alejandro Posadas:

Centro de Toxicología: (011) 4658-7777/4654-6648.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

Centro de Toxicología: (011) 4962-6666

Hospital General de Agudos Fernandez: 4808-2606/2646/2604/2121

Centro de Toxicología: (011) 4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco, protegido de la luz, a temperatura entre 8°C y 30 °C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES:

Klomeprax 40 mg:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla (polvo) mas 1 ampolla de disolvente, envases conteniendo 25 frascos ampolla (polvo) mas 25 ampollas de disolvente también envases conteniendo 100 frascos ampolla (polvo) mas 100 ampollas de disolvente, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Envases conteniendo 1, 25 y 100 frascos ampolla (polvo), siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
Dra. SERRANO, M. C. DIRECTORA
CO-DIRECTORA: M. C. GARCÍA
M.N. 1339 - M.P. 1145

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro: 48.514

Director Técnico: Leonardo Iannello – Farmacéutico

Fecha de última revisión:

Establecimiento elaborador: Klonal SRL, Dosificado y Acondicionado.

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

KLONAL LABORATORIOS
Dra. SERRANO MARÍA TERESA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13393 - 12. 1845



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod KLOMEPRAX EX-2020-04469058- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.05 16:23:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.05 16:23:45 -03:00

9. PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KLOMEPRAX

OMEPRAZOL (como OMEPRAZOL SODICO) 40 mg
Polvo para Solución inyectable
Para uso Intravenoso e Infusión

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe darlo a otras personas, puede perjudicarlas, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

En este prospecto:

- 1. Qué es KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable y para qué se utiliza.**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable.**
- 3. Cómo se administra KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

1. Qué es KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable y para qué se utiliza.

El Omeprazol es el principio activo de Klomeprax que es un Inhibidor de la bomba de protones gástrica.

Se utiliza para tratar las siguientes afecciones:

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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable.

No debe tomar este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

•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).

KLOMEPRAX LABORATORIO
DR. SPERAN MORALES
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13393 - 2018452

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).

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.

KLONAL LABORATORIOS
Dra. SERRANO MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13393-012-38456

•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.

•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.

3. Cómo se administra KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable

La dosis se ajustará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

- Úlcera duodenal, úlcera gástrica, esofagitis por reflujo (a utilizar cuando la vía oral sea impracticable o insuficiente):

Una ampolla por día (40 mg de Omeprazol), por vía I.V. exclusivamente.

- Síndrome de Zollinger-Ellison:

Se recomienda una dosis inicial de 60 mg de Omeprazol diarios.

En muchos casos son necesarias dosis superiores para solucionar el cuadro. Estas dosis deben ser determinadas individualmente para cada paciente.

Cuando la dosis supere los 60 mg de Omeprazol, debe ser dividida en dos inyecciones I.V. por día.

- Profilaxis de aspiración ácida quirúrgica:

Administrar Klomeprax por vía I.V. lenta, 1 hora antes del acto quirúrgico.

Si el procedimiento se prolonga más de 2 horas, debe aplicarse otra dosis de Klomeprax.

Modo de Administración:

Preparar Klomeprax, solución inyectable agregando al frasco ampolla el contenido de la ampolla de solvente provista (no utilizar otro tipo de solvente).

Una vez reconstituido administrar inmediatamente.

- Inyección intravenosa lenta: la misma debe realizarse en un período de 2,5 minutos como mínimo y con una velocidad máxima de 4 ml/min.

- Infusión intravenosa: administrar la solución reconstituida en 100 ml de solución para infusión (fisiológica o dextrosa al 5%) por goteo intravenoso en 20-30 minutos. Una vez reconstituido con solución fisiológica, administrar dentro las 12 hs posteriores a la dilución en solución salina, conservándolo entre 8°C y 30°C.

Una vez reconstituido con dextrosa 5%, administrar dentro las 5 hs posteriores a la dilución con dextrosa al 5%, conservándolo entre 8°C y 30°C

Si se inyectó más Klomeprax del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o concurra al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Nacional Alejandro Posadas:

Centro de Toxicología: (011) 4658-7777/4654-6648.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

Centro de Toxicología: (011) 4962-6666

Hospital General de Agudos Fernandez: 4808-2606/2646/2604/2121

Centro de Toxicología: (011) 4808-2655

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

KLONAL LABORATORIOS S.A.
Dña. SERRANO MARIA TERESA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13393 - M.P. 19152

4. Posibles efectos adversos

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%

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.

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 irregular.

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos **“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que esta en la Pagina Web de la ANMAT:**

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

KIOMAL - LEVANTAMIENTO
Dra. SERRANO MARIA VIRGINIA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 13397 - M.P. 18454

5. Conservación de **KLOMEPRAX, Polvo para Solución inyectable**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en lugar seco, protegido de la luz, a temperatura entre 8°C y 30 °C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición del Klomeprax:

- El principio activo es Omeprazol sódico. Cada frasco ampolla contiene 40 mg de Omeprazol.
- El otro componente de la formulación es manitol.

Presentación:

Klomeprax 40 mg:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla (polvo) mas 1 ampolla de disolvente.

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SOLO PARA SU PROBLEMA MEDICO
ACTUAL Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de la Nación.

Certificado N°

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Fecha de última revisión:

Establecimiento elaborador: Klonal SRL, Dosificado y Acondicionado.

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

KLONAL LABORATORIO
Dra. SERANI MARÍA VIRGINIA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13397 - F.P. 19454



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod KLOMEPRAX EX-2020-04469058- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.05 16:23:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.05 16:23:16 -03:00