



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6199**

BUENOS AIRES, 24 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003464-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LOSEC / OMEPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: S. COMPRIMIDOS, 10 mg; 20 mg; POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg, autorizado por el Certificado N° 38.762.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 429 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10. G  
H



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6199**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 363 a 428, desglosando de fojas 363 a 374 y 409 a 418, para la Especialidad Medicinal denominada LOSEC / OMEPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10 mg; 20 mg; POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.762 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

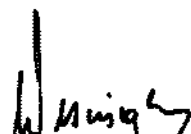
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003464-12-9

DISPOSICIÓN Nº

**6199**

nc

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LOSEC® 10 mg, 20 mg**  
**OMEPRAZOL**  
Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

**COMPOSICION**

*Cada comprimido de LOSEC® 10 mg contiene:*

Omeprazol magnésico 10,3 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 170 mg; Copolímero del ácido metacrílico-acrilato de etilo 23 mg; Esferas de Azúcar 22 mg; Hipromelosa 10 mg; Trietil citrato 6,8 mg; Talco 6,1 mg; Hidroxipropil celulosa 3,5 mg; Crospovidona 3,5 mg; Polietilenglicol 6000 1,9 mg; Dióxido de Titanio 1,8 mg; Monoestearato de Glicerilo 1,1 mg; Estearato de Magnesio 0,5 mg; Estearil fumarato de sodio 0,3 mg; Parafina sólida 0,1 mg; Polisorbato 80 0,1 mg; Oxido de hierro rojo 0,04 mg; Oxido de hierro amarillo 0,02 mg.

*Cada comprimido de LOSEC® 20 mg contiene:*

Omeprazol magnésico 20,6 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 220 mg; Copolímero del ácido metacrílico-acrilato de etilo 27 mg; Esferas de Azúcar 22 mg; Hipromelosa 15 mg; Trietil citrato 8,2 mg; Talco 8,3 mg; Hidroxipropil celulosa 4,8 mg; Crospovidona 4,6 mg; Polietilenglicol 6000 2,5 mg; Dióxido de Titanio 2,2 mg; Monoestearato de Glicerilo 1,4 mg; Estearato de Magnesio 0,7 mg; Estearil fumarato de sodio 0,5 mg; Parafina sólida 0,2 mg; Polisorbato 80 0,1 mg; Oxido de hierro rojo 0,3 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Código ATC: A02BC01

Agentes inhibidores de ácido - inhibidor de la bomba de protones.

**INDICACIONES**

**LOSEC®** comprimidos gastroresistentes está indicado para:

*Adultos*

- Tratamiento de úlceras duodenales
- Prevención de recaída de úlceras duodenales
- Tratamiento de úlceras gástricas
- Prevención de recaída de úlceras gástricas
- En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pilory*) en enfermedad por úlcera péptica
- Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas con AINES
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con AINES en pacientes en riesgo
- Tratamiento de esofagitis por reflujo
- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis por reflujo curada
- Tratamiento de enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomático
- Tratamiento de síndrome de Zollinger-Ellison

Pacientes con riesgo de aspiración del contenido gástrico durante la anestesia general / profilaxis de la aspiración ácida.

*Uso pediátrico*

Niños mayores de 1 año de edad  $\geq 10$  kg

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

- Tratamiento de esofagitis por reflujo
  - Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en enfermedad por reflujo gastro-esofágico
- Niños y adolescentes mayores de 4 años de edad*
- En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por *H. pylori*

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### **Propiedades Farmacodinámicas**

#### *Mecanismo de acción*

El omeprazol, una mezcla racémica de dos enantiómeros, reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida gástrica, con sólo una dosis diaria.

El omeprazol es una base débil que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares dentro la célula parietal, donde inhibe la enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa, la bomba de ácido. Este efecto, en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis-dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo.

#### *Efectos farmacodinámicos*

Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden ser explicados por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

#### *Efecto sobre la secreción gástrica de ácido*

El omeprazol administrado por vía oral una vez al día provee una inhibición rápida y eficaz de la secreción gástrica de ácido con un efecto máximo alcanzado dentro de los 4 días de tratamiento. Con 20 mg de omeprazol, una disminución media de por lo menos 80% en la acidez intragástrica de 24 horas es mantenida en pacientes con úlcera duodenal, con la reducción media de la excreción ácida máxima después de la estimulación con pentagastrina siendo de alrededor del 70% a las 24 horas de la administración.

La dosificación oral con 20 mg de omeprazol mantiene un pH intragástrico de  $\geq 3$  durante un tiempo medio de 17 horas en un período de 24 horas en pacientes con úlcera duodenal.

Como consecuencia de la menor secreción ácida y de la acidez intragástrica, el omeprazol reduce/normaliza la exposición ácida del esófago de forma dosis-dependiente en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. La inhibición de la secreción ácida está relacionada con el área bajo la curva (AUC) concentración plasmática-tiempo de omeprazol y no con la concentración plasmática real a un tiempo determinado.

No se ha observado taquifilaxia durante el tratamiento con omeprazol.

#### *Efecto sobre H. pylori*

*H. pylori* está asociado a la enfermedad de úlceras pépticas, incluyendo la úlcera duodenal y gástrica. *H. pylori* es un factor importante para el desarrollo de gastritis. *H. pylori* junto con la acidez gástrica son los principales factores para el desarrollo de úlceras pépticas. *H. pylori* es un factor importante en el desarrollo de gastritis atrófica que se asocia a un aumento del riesgo de padecer carcinoma gástrico.

La erradicación de *H. pylori* con omeprazol y antibióticos está asociada a tasas elevadas de curación y una remisión prolongada de las úlceras pépticas.



Se han probado tratamientos duales y se observó que son menos eficaces que los tratamientos triples. Sin embargo, podrían considerarse en casos donde la hipersensibilidad conocida excluye el uso de cualquier combinación triple.

#### *Otros efectos relacionados con la inhibición ácida*

Durante el tratamiento a largo plazo, se reportó un leve aumento de la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Dichos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción ácida, siendo de carácter benigno y reversible.

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluido los inhibidores de la bomba de protón, aumenta el recuento de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con fármacos reductores de la acidez puede llevar a un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

La Cromogranina A (CgA) también aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica. Este efecto modificador de la CgA no puede demostrarse cinco días después de discontinuar el tratamiento con PPI.

#### *Uso pediátrico*

En un estudio no controlado en niños (1 a 6 años de edad) con esofagitis por reflujo grave, omeprazol en dosis de 0,7 a 1,4 mg/kg mejoró el nivel de esofagitis en un 90% de los casos y redujo los síntomas de reflujo significativamente. En un estudio simple ciego, niños entre 0-24 meses con enfermedad esofágica por reflujo clínicamente diagnosticada fueron tratados con 0,5, 1,0 ó 1,5 mg de omeprazol/kg. La frecuencia de episodios de vómitos/regurgitación se redujo en un 50% después de 8 semanas de tratamiento independientemente de la dosis.

#### *Erradicación de H. pilory en niños*

Un estudio randomizado, doble ciego (estudio Hélot) concluyó que el omeprazol, en combinación con dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina), fue seguro y eficaz en el tratamiento de infección por *H. pilory* en niños mayores de 4 años de edad con gastritis: índice de erradicación de *H. pilory*: 74,2% (23/31 pacientes) con omeprazol + amoxicilina + claritromicina versus 9,4% (3/32 pacientes) con amoxicilina + claritromicina. Sin embargo, no se observó evidencia alguna sobre beneficio clínico con respecto a síntomas dispépticos. Este estudio no aporta ninguna información para niños menores de 4 años de edad.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### **Absorción**

El omeprazol y el omeprazol magnésico son lábiles ante el ácido y, por tanto, se administran por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico en cápsulas o comprimidos. La absorción del omeprazol es rápida con concentraciones plasmáticas máximas que se presentan aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis. La absorción del omeprazol tiene lugar en el intestino delgado completándose generalmente a las 3-6 horas. La ingesta concomitante de comida no influye en la biodisponibilidad. La disponibilidad sistémica (biodisponibilidad) de una dosis única oral de omeprazol es del 40% aproximadamente. Después de la administración repetida una vez al día, la biodisponibilidad aumenta hasta alrededor del 60%.

##### **Distribución**

El volumen aparente de distribución en sujetos sanos es de aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal.

La unión del omeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97%.

La bioequivalencia entre **LOSEC**<sup>®</sup> cápsulas y **LOSEC**<sup>®</sup> comprimidos gastrorresistentes, basado tanto en el área bajo la curva (AUC) concentración plasmática-tiempo de omeprazol y concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de omeprazol, ha sido demostrado para todas las dosis, 10 mg, 20 mg y 40 mg.



### Metabolismo

El omeprazol se metaboliza completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende de CYP2C19 expresado polimórficamente, responsable de la formación de hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma. El resto depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de omeprazol. Como consecuencia de la gran afinidad del omeprazol por CYP2C19, existe la posibilidad de inhibición competitiva y de interacciones metabólicas farmacológicas con otros sustratos para el CYP2C19. Sin embargo, dada la escasa afinidad por CYP3A4, el omeprazol no tiene potencial para inhibir el metabolismo de otros sustratos del CYP3A4. Además, el omeprazol carece de efecto inhibitor sobre las principales enzimas CYP.

Aproximadamente el 3% de la población caucásica y el 15-20% de las poblaciones asiáticas carecen de una enzima CYP2C19 funcional, por lo que se los denomina metabolizadores lentos. Es probable que en estas personas el metabolismo del omeprazol esté catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 20 mg de omeprazol, el AUC media fue de 5 a 10 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos que presentaban una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias también fueron entre 3 y 5 veces superiores. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del omeprazol.

### Excreción

La vida media de eliminación plasmática del omeprazol es generalmente inferior a una hora tanto después de la administración de dosis únicas y repetidas una vez al día. El omeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día. Casi el 80% de una dosis oral de omeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces, procedentes principalmente de la secreción biliar.

El AUC del omeprazol aumenta con la administración repetida. Este aumento es dosis-dependiente y da lugar a una relación dosis-AUC no lineal tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y al aclaramiento sistémico causado probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por el omeprazol y/o sus metabolitos (p. ej., la sulfona).

No se han encontrado metabolitos con efecto sobre la secreción gástrica de ácido.

### Poblaciones especiales

#### *Función hepática deteriorada*

El metabolismo del omeprazol en pacientes con disfunción hepática está deteriorado, resultando en un aumento del AUC. El omeprazol no ha demostrado ninguna tendencia a la acumulación con dosis una vez al día.

#### *Función renal deteriorada*

La farmacocinética del omeprazol, incluyendo la biodisponibilidad sistémica y el índice de eliminación, no se modifican en pacientes con función renal disminuida.

#### *Ancianos*

El índice de metabolismo del omeprazol se reduce de alguna manera en ancianos (75-79 años de edad).

#### *Pacientes pediátricos*

Durante el tratamiento con las dosis recomendadas a niños desde 1 año de edad, se obtuvieron concentraciones plasmáticas similares a las de los adultos. En niños menores de 6 meses, el aclaramiento del omeprazol es bajo debido a la baja capacidad para metabolizar el omeprazol.

### Datos preclínicos de seguridad

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12201  
AstraZeneca S.A.



Se ha observado hiperplasia y carcinoides de células gástricas ECL en estudios realizados en ratas a lo largo del ciclo de vida tratada con omeprazol. Estos cambios son el resultado de una hipergastrinemia prolongada secundaria a la inhibición ácida. Hallazgos similares se observaron tras el tratamiento con antagonistas de receptores  $H_2$ , inhibidores de la bomba de protones y tras fundectomía parcial. En consecuencia, estos cambios no son un efecto directo de ninguna sustancia activa individual.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología en adultos

#### *Tratamiento de úlceras duodenales*

La dosis recomendada en pacientes con úlcera duodenal activa es de 20 mg de **LOSEC**<sup>®</sup> una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en dos semanas. En aquellos pacientes cuyas úlceras no hayan podido curarse totalmente tras el ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de dos semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica, se recomienda **LOSEC**<sup>®</sup> 40 mg una vez al día y, generalmente, la curación se consigue en cuatro semanas.

#### *Prevención de recaída de úlceras duodenales*

Para la prevención de recaída de úlcera duodenal en pacientes con *H. pylori* negativo o cuando no es posible la erradicación de *H. pylori*, la dosis recomendada es de 20 mg de **LOSEC**<sup>®</sup> una vez al día. En algunos pacientes puede ser suficiente una dosis diaria de 10 mg. En caso de fracaso del tratamiento, la dosis se puede aumentar a 40 mg.

#### *Tratamiento de úlceras gástricas*

La dosis recomendada es de 20 mg de **LOSEC**<sup>®</sup> una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce dentro de las cuatro primeras semanas. En aquellos pacientes cuyas úlceras no hayan podido curarse totalmente después del ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera gástrica con mala respuesta terapéutica, se recomienda una dosis de 40 mg de **LOSEC**<sup>®</sup> una vez al día y generalmente se produce la curación dentro de las ocho semanas.

#### *Prevención de recaída de úlceras gástricas*

Para la prevención de recaída en pacientes con úlcera gástrica con mala respuesta terapéutica, se recomienda una dosis de 20 mg de **LOSEC**<sup>®</sup> una vez al día. Se puede aumentar la dosis a **LOSEC**<sup>®</sup> 40 mg una vez al día si fuera necesario.

#### *Erradicación de H. pylori en enfermedad de úlcera péptica*

Para la erradicación de *H. pylori* la elección de antibióticos debe considerar la tolerancia farmacológica del paciente y debe realizarse de acuerdo con los patrones de resistencia nacionales, regionales y locales y con los lineamientos del tratamiento.

**LOSEC**<sup>®</sup> 20 mg + 500 mg de claritromicina + 1,000 mg de amoxicilina, cada uno dos veces al día durante una semana, o

• **LOSEC**<sup>®</sup> 20 mg + 250 mg de claritromicina (o alternativamente 500 mg) + 400 mg de metronidazol (ó 500 mg o tinidazol 500 mg), cada uno dos veces al día durante una semana, o

• **LOSEC**<sup>®</sup> 40 mg una vez al día con 500 mg de amoxicilina y 400 mg de metronidazol (ó 500 mg o tinidazol 500 mg), ambos tres veces al día durante una semana.

En cada regimen, si el paciente sigue siendo *H. pylori* positivo, se podrá repetir el tratamiento.

#### *Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs*

La dosis recomendada para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs es de 20 mg de **LOSEC**<sup>®</sup> una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en cuatro semanas. En aquellos pacientes cuyas



úlceras no hayan podido curarse totalmente después del ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento.

*Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo*

Para la prevención de úlceras gástricas o úlceras duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo (edad >60 años, antecedentes de úlceras gástricas y duodenales, antecedentes de hemorragia GI superior), la dosis recomendada es de 20 mg de **LOSEC®** una vez al día.

*Tratamiento de la esofagitis por reflujo*

La dosis diaria recomendada es de 20 mg de **LOSEC®**. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en cuatro semanas. En aquellos pacientes cuyas úlceras no hayan podido curarse totalmente después del ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento.

En pacientes con esofagitis grave, se recomienda una dosis de 40 mg de **LOSEC®** una vez al día y generalmente se produce la curación en un período de ocho semanas.

*Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis por reflujo curada*

En el tratamiento a largo plazo de los pacientes con esofagitis por reflujo curada, la dosis recomendada es de 10 mg de **LOSEC®** una vez al día. La dosis ser aumentada hasta 20-40 mg de **LOSEC®** una vez al día, si fuera necesario.

*Tratamiento de enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomática*

La dosis recomendada es de 20 mg de **LOSEC®** una vez al día. Los pacientes pueden responder adecuadamente a 10 mg diarios, y por lo tanto debe considerarse el ajuste individual de la dosis.

Se recomienda una nueva evaluación si el control del síntoma no se alcanzó después de 4 semanas de tratamiento con 20 mg de **LOSEC®** una vez al día.

*Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison*

En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison la dosis deberá ajustarse individualmente, debiendo continuarse con el tratamiento siempre que esté clínicamente indicado. La dosis inicial recomendada es de 60 mg de **LOSEC®** una vez al día. Todos los pacientes con lesiones severas y respuestas inadecuadas a otras terapias se han controlado eficazmente y más del 90% de los pacientes se han mantenido con dosis diarias de 20-120 mg de **LOSEC®**. Cuando la dosis sea superior a 80 mg diarios de **LOSEC®**, la dosis deberá dividirse y administrarse dos veces al día.

**Posología en niños**

*Niños mayores e 1 año de edad y ≥10 kg*

*Tratamiento de esofagitis por reflujo*

*Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en enfermedad por reflujo gastro-esofágico*

Las recomendaciones de posología son las siguientes:

Edad	Peso	Posología
≥ 1 año de edad	10-20 kg	10 mg una vez al día. La dosis puede ser aumentada a 20 mg una vez al día, si fuera necesario.
≥ 2 años de edad	>20 kg	20 mg una vez al día. La dosis puede ser aumentada a 40 mg una vez al día, si fuera necesario.

*Esofagitis por reflujo:* El tiempo de tratamiento es de 4-8 semanas.

*Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en enfermedad por reflujo gastro-esofágico:* El tiempo de tratamiento es de 2-4 semanas. Se recomienda una nueva evaluación si el control del síntoma no se alcanzó después de 2-4 semanas.

*[Handwritten signature]*

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTOR TÉCNICA  
 M.N. N° 12261



*Niños y adolescentes mayores de 4 años de edad*

*Tratamiento de úlcera duodenal causada por H. pylori*

Al elegir el tratamiento combinado apropiado, deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales, regionales y locales oficiales sobre resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (generalmente 7 días pero algunas veces hasta 14 días) y el uso adecuado agentes antibacterianos.

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

Las recomendaciones de posología son las siguientes:

Peso	Posología
15-30 kg	Combinación con dos antibióticos: <b>LOSEC</b> <sup>®</sup> 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal administrados juntos dos veces al día durante una semana
31-40 kg	Combinación con dos antibióticos: <b>LOSEC</b> <sup>®</sup> 20 mg, amoxicilina 750 mg/kg y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal administrados juntos dos veces al día durante una semana
>40 kg	Combinación con dos antibióticos: <b>LOSEC</b> <sup>®</sup> 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg administrados juntos dos veces al día durante una semana

**Poblaciones especiales**

*Función renal deteriorada*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal deteriorada (ver Propiedades farmacocinéticas).

*Función hepática deteriorada*

En pacientes con función hepática deteriorada, una dosis diaria de 10-20 mg puede ser suficiente (ver Propiedades farmacocinéticas).

*Ancianos (> 65 años de edad)*

No se requiere ajuste de dosis en ancianos (ver Propiedades farmacocinéticas).

**Método de administración**

Se recomienda tomar los comprimidos de **LOSEC**<sup>®</sup> a la mañana, tragarlos enteros con medio vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

*Para pacientes con dificultad para tragar y para niños que pueden beber o tragar alimentos semi-sólidos*

Los pacientes pueden romper el comprimido y dispersarlo en una cucharada de agua no carbonatada y si se desea hacerlo así, mezclar con algún jugo de fruta o puré de manzana. Debe advertirse a los pacientes que la dispersión deberá tomarse inmediatamente (o dentro de los 30 minutos) siempre revolviendo justo antes de tomar y enjuagando el vaso con medio vaso más de agua. **NO USAR** leche o agua carbonatada. No deben masticarse los gránulos de recubrimiento entérico.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al omeprazol, benzimidazoles sustituidos o a algún otro excipiente.

Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones activos, el omeprazol no debe utilizarse junto con nelfinavir (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Ante la presencia de síntomas de alarma (ej. pérdida de peso involuntaria significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha úlcera gástrica o está presente; se debe excluir la malignidad, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

No se recomienda la co-administración de atazanavir con inhibidores de la bomba de proton (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de proton es considerada inevitable, se recomienda un control clínico estrecho (ej. carga viral) en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no debe excederse los 20 mg de omeprazol.

El omeprazol, como todo bloqueador de ácido, puede reducir la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe considerarse en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para absorción reducida de vitamina B<sub>12</sub> en un tratamiento a largo plazo.

El omeprazol es un inhibidor de la CYP2C19. Se debe considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados a través de CYP2C19 al iniciar o terminar el tratamiento con omeprazol. Se observa una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel debe ser evitado.

Algunos niños con enfermedades crónicas pueden necesitar tratamiento a largo plazo aunque no es recomendado.

Los comprimidos gastrorresistentes **LOSEC**<sup>®</sup> contienen sacarosa. Los pacientes con antecedentes hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia a la sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de proton puede llevar a un leve riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver Propiedades farmacodinámicas).

Como en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando se excede un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia regular.

*Interferencia con las pruebas de laboratorio*  
El aumento de la concentración de CgA puede interferir con las investigaciones en tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia se debe detener de forma temporaria el tratamiento con omeprazol durante los cinco días previos a las mediciones de CgA.

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### **Efectos de omeprazol sobre la farmacocinética de otras sustancias activas**

#### **Sustancias activas con absorción dependiente del pH**

La acidez intragástrica disminuida durante el tratamiento con omeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de las sustancias activas con una absorción gástrica dependiente del pH.

#### ***Nelfinavir, atazanavir***

Los niveles plasmáticos de nelfinavir y atazanavir disminuyen en caso de co-administración con omeprazol.

La administración concomitante de omeprazol con nelfinavir está contraindicado (ver Contraindicaciones). La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la exposición media de nelfinavir en ca. 40% y la exposición media del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en ca. 75-90%. La interacción también puede implicar la inhibición de CYP2C19.

No se recomienda la administración concomitante de omeprazol con atazanavir (ver Advertencias y precauciones). La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) y atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en



una disminución del 75% de la exposición de atazanavir. El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición de atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una reducción de aproximadamente 30% en la exposición de atazanavir comparado con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día.

#### *Digoxina*

El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg una vez al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10%. La toxicidad de digoxina fue rara vez reportada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra omeprazol en altas dosis en ancianos. Debe reforzarse el control terapéutico farmacológico de digoxina.

#### *Clopidogrel*

En un estudio clínico cruzado, se administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguidos de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel disminuyó en un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de agregación plaquetaria (IAP) disminuyó en un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados juntos. En otro estudio, se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en distintos momentos no impedía la interacción de los mismos, ya que es probable que esté impulsada por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre CYP2C19. A partir de estudios observacionales y clínicos, se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción FC/FD en términos de acontecimientos cardiovasculares graves.

#### *Otras sustancias activas*

La absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce significativamente y de este modo perder eficacia clínica. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y erlotinib.

#### *Sustancias activas metabolizadas por CYP2C19*

El omeprazol es un inhibidor moderado de CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del omeprazol. Por lo tanto, puede disminuir el metabolismo de sustancias activas concomitantes también metabolizadas por CYP2C19 y aumentar la exposición sistémica a esas sustancias. Ejemplos de este tipo de fármacos son la R-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína.

#### *Cilostazol*

El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la  $C_{max}$  y el AUC de cilostazol en un 18% y 26%, respectivamente, y las de uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69%, respectivamente.

#### *Fenitoína*

Se recomienda vigilar la concentración plasmática de fenitoína durante las dos primeras semanas después de iniciar el tratamiento con omeprazol y, si se realiza un ajuste de la dosis de fenitoína, debe realizarse un control y un nuevo ajuste de la dosis al finalizar el tratamiento con omeprazol.

#### *Mecanismo desconocido*

#### *Saquinavir*

La administración concomitante de omeprazol y saquinavir/ritonavir resultó en un aumento de los niveles plasmáticos de saquinavir en casi un 70% y se asoció a una buena tolerancia en los pacientes infectados por el VIH.

#### *Tacrolimus*

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.



Se ha reportado que la administración concomitante de omeprazol puede aumentar la concentración sérica de tacrolimus. Se recomienda reforzar el control de las concentraciones de tacrolimus así como también de la función renal (aclaramiento de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolimus en caso que fuera necesario.

Efectos de otras sustancias activas sobre la farmacocinética de omeprazol

Inhibidores de CYP2C19 y/o CP3A4

Debido a que el omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, las sustancias activas conocidas por inhibir las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (como la claritromicina y el voriconazol) pueden llevar a un aumento de los niveles séricos del omeprazol al disminuir su metabolismo. El tratamiento concomitante con voriconazol ha tenido como resultado un aumento de la exposición al omeprazol de más del doble. Como las dosis altas de omeprazol han sido bien toleradas, generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado un tratamiento de larga duración, debe considerarse un ajuste de la dosis.

Inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Los principios activos conocidos por inducir a las enzimas CYP2C19 o CYP3A4, o ambas (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden disminuir los niveles séricos de omeprazol al aumentar el metabolismo del omeprazol.

**Embarazo y lactancia**

Los resultados de tres estudios epidemiológicos prospectivos (más de 1,000 resultados expuestos) no indican reacciones adversas de omeprazol sobre el embarazo ni la salud del feto/recién nacido. Se puede utilizar omeprazol durante el embarazo.

El omeprazol se excreta en la leche materna, pero no es probable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

Es probable que LOSEC® no afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Pueden aparecer reacciones adversas al fármaco tales como mareo y alteraciones visuales (ver Reacciones Adversas). Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10% de los pacientes) son cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas/vómitos.

Las siguientes reacciones adversas farmacológicas han sido identificadas o sospechadas en programas de ensayos clínicos para omeprazol y post-comercialización. Ninguna se relacionó con la dosis.

Las reacciones adversas que se detallan a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas (COS). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ ), Desconocido (no se puede estimar en función de los datos disponibles).

COS/frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	
Raro:	Leucopenia, trombocitopenia
Muy raro:	Agranulocitosis, pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Raro:	Reacciones de hipersensibilidad, ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N° 12267  
 AstraZeneca S.A.

Raro:	Hiponatremia
Muy raro:	Hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuente:	Insomnio
Raro:	Agitación, confusión, depresión
Muy raro:	Agresión, alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente:	Cefalea
Poco frecuente:	Mareo, parestesia, somnolencia
Raro:	Disgeusia
<b>Trastornos oculares</b>	
Raro:	Visión borrosa
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>	
Poco frecuente:	Vértigo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raro:	Broncoespasmo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente:	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos
Raro:	Boca seca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuente:	Aumento de las enzimas hepáticas
Raro:	Hepatitis con o sin ictericia
Muy raro:	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuente:	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
Raro:	Alopecia, fotosensibilidad
Muy raro:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET)
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Raro:	Artralgia, mialgia
Muy raro:	Debilidad muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Raro:	Nefritis intersticial
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>	
Muy raro:	Ginecomastia
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>	
Poco frecuente:	Malestar, edema periférico
Raro:	Aumento de sudoración

**Población pediátrica**

Se ha evaluado la seguridad del omeprazol en un total de 310 niños entre 0 y 16 años de edad con enfermedades relacionadas con la acidez. Existen datos limitados sobre la seguridad a largo plazo en 46 niños que recibieron tratamiento de mantenimiento con omeprazol durante un estudio clínico por esofagitis erosiva por reflujo grave durante un período de hasta 749 días. El perfil de reacciones adversas en general fue el mismo que para los adultos tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo. No se dispone de datos a largo plazo sobre los efectos del tratamiento con omeprazol en la pubertad y el crecimiento.

**SOBREDOSIS**

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. Nº 12261  
 AstraZeneca S.A.

Existe información limitada sobre los efectos de la sobredosis con omeprazol en humanos. En la literatura, se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido ocasionalmente reportes de dosis únicas orales de hasta 2,400 mg de omeprazol (120 veces la dosis clínica habitualmente recomendada). Se han reportado náuseas, vómitos, mareo, dolor abdominal, diarrea y cefaleas. También se describieron casos aislados de apatía, depresión y confusión.

Los síntomas descritos han sido transitorios y no se reportaron resultados graves. La tasa de eliminación no se modificó (cinética de primer orden) con dosis aumentadas. El tratamiento es sintomático en caso de que fuera necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.*

**MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 25° C en su envase original. Proteger de la humedad.

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 38.762

Elaborado por AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje - Suecia.

**AstraZeneca S.A.**

Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti - Farmacéutica.

**LOSEC®** marca registrada del grupo de compañías de AstraZeneca.

Fecha de revisión: Marzo 2012 (Suecia CPP 2145/11:158/2011)

Disposición A.N.M.A.T N°



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LOSEC® I.V. 40mg  
OMEPRAZOL**

Polvo y solvente para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

(I) Cada frasco ampolla para inyección i.v. contiene:

Omeprazol sódico (correspondiente a 40 mg de omeprazol) 42,6 mg

Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 12

(II) Cada ampolla solvente contiene:

Polietilenglicol 400 4 g; Acido cítrico monohidratado para inyección 6 mg; Agua para inyección c.s.p. 10 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Código ATC: A02BC01

Agentes inhibidores de ácido - inhibidor de la bomba de protón.

**INDICACIONES**

**LOSEC®** para uso intravenoso está indicado como una alternativa del tratamiento oral para las siguientes indicaciones:

Adultos

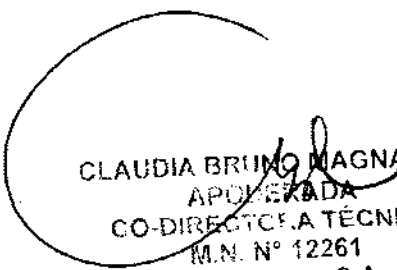
- Tratamiento de úlceras duodenales
- Prevención de recaída de úlceras duodenales
- Tratamiento de úlceras gástricas
- Prevención de recaída de úlceras gástricas
- En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en enfermedad por úlcera péptica
- Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas con AINES
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con AINES en pacientes en riesgo
- Tratamiento de esofagitis por reflujo
- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis por reflujo curada
- Tratamiento de enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomático
- Tratamiento de síndrome de Zollinger-Ellison
- Pacientes con riesgo de aspiración del contenido gástrico durante la anestesia general/síndrome de Mendelson / profilaxis de aspiración ácida.

**CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción**

El omeprazol, una mezcla racémica de dos enantiómeros, reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida gástrica, con sólo una dosis diaria.

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

El omeprazol es una base débil que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares dentro la célula parietal, donde inhibe la enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa, la bomba de ácido. Este efecto, en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis-dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo.

#### *Efectos farmacodinámicos*

Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden ser explicados por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

#### *Efecto sobre la secreción gástrica de ácido*

El omeprazol administrado por vía intravenosa produce una inhibición dependiente de la dosis de la secreción ácida gástrica en humanos. Para alcanzar inmediatamente una reducción de la acidez intragástrica similar a la obtenida después de la administración repetida de 20 mg por vía oral, se recomienda una dosis inicial de 40 mg por vía intravenosa. Esto provoca la disminución inmediata de la acidez intragástrica, así como un descenso medio durante 24 horas de aproximadamente el 90%, tanto en inyección IV como en infusión IV.

La inhibición de la secreción ácida está relacionada con el valor del área bajo la curva (AUC) concentración plasmática-tiempo de omeprazol, pero no con la concentración plasmática real a un tiempo dado.

Durante el tratamiento con omeprazol no se ha observado taquifilaxia.

#### *Efecto sobre H. pylori*

*H. pylori* está asociado a las úlceras pépticas, incluyendo la úlcera duodenal y gástrica. *H. pylori* es un factor importante para el desarrollo de gastritis. *H. pylori* junto con la acidez gástrica son los factores principales para el desarrollo de úlceras pépticas. *H. pylori* es un importante factor en el desarrollo de gastritis atrófica, que se asocia a un aumento del riesgo de padecer carcinoma gástrico.

La erradicación de *H. pylori* con omeprazol y antimicrobianos está asociada con tasas elevadas de curación y remisión a largo plazo de úlceras pépticas.

#### *Otros efectos relacionados con la inhibición ácida*

Durante el tratamiento a largo plazo, se reportó un leve aumento de la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Dichos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción ácida, siendo de carácter benigno y reversible. La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluido los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el número de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con fármacos reductores de la acidez puede llevar a un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

La Cromogranina A (CgA) también aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica. Este efecto modificador de la CgA no puede demostrarse cinco días después de discontinuar el tratamiento con PPI.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### *Distribución*

El volumen aparente de distribución en sujetos sanos es de aproximadamente 0,3 l/kg peso corporal.

La unión del omeprazol a las proteínas plasmáticas es de 97%.

##### *Metabolismo*

El omeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende de CYP2C19 expresado



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODEADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.



polimórficamente, responsable de la formación de hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma. El resto depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de omeprazol. Como consecuencia de la gran afinidad del omeprazol con CYP2C19, existe la posibilidad de inhibición competitiva y de interacciones metabólicas fármaco-fármaco con otros sustratos para CYP2C19. Sin embargo, dada la escasa afinidad con CYP3A4, el omeprazol no tiene potencial para inhibir el metabolismo de otros sustratos del CYP3A4. Además, el omeprazol carece de efecto inhibitorio sobre las principales enzimas CYP.

Aproximadamente el 3% de la población caucásica y el 15%-20% de las poblaciones asiáticas carecen de una enzima CYP2C19 funcional, por lo que se los denomina metabolizadores lentos. Es probable que en estas personas el metabolismo del omeprazol esté catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida de 20 mg de omeprazol una vez al día, el AUC media fue de 5 a 10 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos que tenían una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias también fueron entre 3 y 5 veces superiores. Estos datos no tienen implicaciones para la posología del omeprazol.

#### *Excreción*

El aclaramiento total del plasma es de aproximadamente 30-40 l/h después de una sola dosis. La vida media de eliminación plasmática del omeprazol es habitualmente inferior a una hora tras la administración de dosis únicas y repetidas una vez al día. El omeprazol se elimina por completo del plasma entre dosis. Alrededor del 80% de una dosis de omeprazol se excreta como metabolitos en orina y el resto en las heces originadas principalmente de la secreción biliar.

El AUC del omeprazol aumenta con la administración repetida debido a una disminución del aclaramiento sistémico probablemente causado por una inhibición de la enzima CYP2C19 por el omeprazol y/o sus metabolitos (ej. la sulfona).

No se han encontrado metabolitos con efecto sobre la secreción gástrica de ácido.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Función hepática deteriorada*

El metabolismo de omeprazol en pacientes con disfunción hepática está deteriorado, resultando en un aumento del AUC. El omeprazol no presentó ninguna tendencia a la acumulación con la administración una vez al día.

##### *Función renal deteriorada*

La farmacocinética de omeprazol, incluyendo biodisponibilidad sistémica y eliminación, no se modifican en pacientes con función renal reducida.

##### *Ancianos*

El metabolismo del omeprazol está algo reducido en ancianos (75-79 años de edad).


#### **Datos preclínicos de seguridad**

Se ha observado hiperplasia y carcinoides de células gástricas ECL en estudios realizados en ratas a lo largo del ciclo de vida tratadas con omeprazol. Estos cambios son el resultado de una hipergastrinemia prolongada secundaria a la inhibición ácida. Hallazgos similares se observaron tras el tratamiento con antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones y tras fundectomía parcial. En consecuencia, estos cambios no son un efecto directo de ninguna sustancia activa individual.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION**

##### Posología

##### Alternativa del tratamiento oral



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

En pacientes donde el uso de productos medicinales orales es inadecuado, se recomienda 40 mg de **LOSEC® IV** una vez al día. En pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison, la dosis inicial recomendada de Losec administrada por vía intravenosa es de 60 mg una vez al día. Dosis más elevadas pueden requerirse y la dosis debe ser ajustada individualmente. Cuando las dosis exceden los 60 mg diarios, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día.

**LOSEC®** solución inyectable debe administrarse solamente como inyección intravenosa y no debe agregarse a soluciones de infusión. Después de la reconstitución, la inyección debe administrarse lentamente durante un período de por lo menos 2,5 minutos a una velocidad máxima de 4 ml por minuto. Ver instrucciones sobre reconstitución del producto antes de la administración.

#### Poblaciones especiales

##### *Función renal deteriorada*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal deteriorada (ver Propiedades farmacocinéticas).

##### *Función hepática deteriorada*

En pacientes con función hepática deteriorada, una dosis diaria de 10-20 mg puede ser suficiente (ver Propiedades farmacocinéticas).

##### *Ancianos (> 65 años de edad)*

No se requiere ajuste de dosis en ancianos (ver Propiedades farmacocinéticas).

##### *Pacientes pediátricos*

La experiencia con **LOSEC®** para uso intravenoso en niños es limitada.

#### Instrucciones de uso

**LOSEC®** solución inyectable se obtiene disolviendo la sustancia liofilizada en el diluyente. No debe utilizarse ningún otro diluyente.

La estabilidad del omeprazol es influenciado por el pH de la solución inyectable, motivo por el cual no deben utilizarse otros diluyentes o cantidades para diluir. Soluciones incorrectamente preparadas pueden ser identificadas por la decoloración amarilla a marrón y no deben ser utilizadas. Utilizar solamente soluciones claras, incoloras y marrón-amarillento pálido.

#### Preparación

*NOTA: Los pasos 1 a 5 deben ser realizados en secuencia inmediata:*

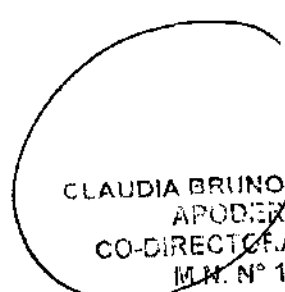
1. Extraer con una jeringa todo el diluyente de la ampolla (10 ml).
2. Agregar aproximadamente 5 ml de diluyente al vial con omeprazol liofilizado.
3. Extraer todo el aire posible del vial y nuevamente a la jeringa. Esto facilitará agregar el diluyente remanente.
4. Agregar el diluyente remanente en el vial, asegurarse que la jeringa esté vacía.
5. Rotar y sacudir el vial para asegurar que todo el omeprazol liofilizado se haya disuelto.

**LOSEC®** solución inyectable debe administrarse solamente como una inyección intravenosa y no debe agregarse a soluciones para perfusión. Después de la reconstitución, la inyección debe administrarse lentamente durante un período de por lo menos 2,5 minutos a una velocidad máxima de 4 ml por minuto.

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al omeprazol, benzimidazoles sustituidos o a algún otro excipiente.



CLAUDIA BRUNO MAGNANCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.M. N° 12261  
AstraZeneca S.A.



Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones activos (IBP), el omeprazol no debe utilizarse junto con nelfinavir (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Ante la presencia de síntomas de alarma (ej. pérdida de peso involuntaria significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha úlcera gástrica o está presente; se debe excluir la malignidad, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

No se recomienda la co-administración de atazanavir con inhibidores de la bomba de protón (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protón es considerada inevitable, se recomienda un control clínico estrecho (ej. carga viral) en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no debe excederse los 20 mg de omeprazol.

El omeprazol, como todo bloqueador de ácido, puede reducir la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe considerarse en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para absorción reducida de vitamina B<sub>12</sub> en un tratamiento a largo plazo.

El omeprazol es un inhibidor de la CYP2C19. Se debe considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados a través de CYP2C19 al iniciar o terminar el tratamiento con omeprazol. Se observa una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel debe ser evitado.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protón puede llevar a un leve riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver Propiedades farmacodinámicas).

Como en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando se excede un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia regular.

*Interferencia con las pruebas de laboratorio*

El aumento de la concentración de CgA puede interferir con las investigaciones en tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia se debe detener de forma temporaria el tratamiento con omeprazol durante los cinco días previos a las mediciones de CgA.

Como con todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando exceden un período de tratamiento de 1 año, se debe mantener a los pacientes bajo vigilancia periódica.


### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de omeprazol sobre la farmacocinética de otras sustancias activas

*Sustancias activas con absorción dependiente del pH*

La acidez intragástrica disminuida durante el tratamiento con omeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de las sustancias activas con una absorción gástrica dependiente del pH.

*Nelfinavir, atazanavir*

  
CLAUDIA BRUÑO MAGNASCO  
APODERADA  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

Los niveles plasmáticos de nelfinavir y atazanavir disminuyen en caso de co-administración con omeprazol.

La administración concomitante de omeprazol con nelfinavir está contraindicado (ver Contraindicaciones). La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la exposición media de nelfinavir en ca. 40% y la exposición media del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en ca. 75-90%. La interacción también puede implicar la inhibición de CYP2C19.

No se recomienda la administración concomitante de omeprazol con atazanavir (ver Advertencias y Precauciones). La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) y atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución del 75% de la exposición de atazanavir. El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición de atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una reducción de aproximadamente 30% en la exposición de atazanavir comparado con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día.

#### *Digoxina*

El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg una vez al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10%. La toxicidad de digoxina fue rara vez reportada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra omeprazol en altas dosis en ancianos. Debe reforzarse el control terapéutico farmacológico de digoxina.

#### *Clopidogrel*

En un estudio clínico cruzado, se administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguidos de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel disminuyó en un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de agregación plaquetaria (IAP) disminuyó en un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados juntos. En otro estudio, se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en distintos momentos no impedía la interacción de los mismos, ya que es probable que esté impulsada por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre CYP2C19. A partir de estudios observacionales y clínicos, se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción FC/FD en términos de acontecimientos cardiovasculares graves.

#### *Otras sustancias activas*

La absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce significativamente y de este modo perder eficacia clínica. Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y erlotinib.

#### *Sustancias activas metabolizadas por CYP2C19*

El omeprazol es un inhibidor moderado de CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del omeprazol. Por lo tanto, puede disminuir el metabolismo de sustancias activas concomitantes también metabolizados por CYP2C19 y aumentar la exposición sistémica a esas sustancias. Ejemplos de este tipo de fármacos son la R-warfarina, los antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína.

#### *Cilostazol*

El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la  $C_{max}$  y el AUC de cilostazol en un 18% y 26%, respectivamente, y las de uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69%, respectivamente.

### *Fenitoína*

Se recomienda vigilar la concentración plasmática de fenitoína durante las dos primeras semanas después de iniciar el tratamiento con omeprazol y, si se realiza un ajuste de la dosis de fenitoína, debe realizarse un control y un nuevo ajuste de la dosis al finalizar el tratamiento con omeprazol.

Mecanismo desconocido

### *Saquinavir*

La administración concomitante de omeprazol y saquinavir/ritonavir resultó en un aumento de los niveles plasmáticos de saquinavir en casi un 70% y se asoció a una buena tolerancia en los pacientes infectados por el VIH.

### *Tacrolimus*

Se ha reportado que la administración concomitante de omeprazol puede aumentar la concentración sérica de tacrolimus. Se recomienda reforzar el control de las concentraciones de tacrolímús así como también de la función renal (aclaramiento de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolímús en caso que fuera necesario.

Efectos de otras sustancias activas sobre la farmacocinética de omeprazol

### *Inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4*

Debido a que el omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, las sustancias activas conocidas por inhibir las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (como la claritromicina y el voriconazol) pueden llevar a un aumento de los niveles séricos del omeprazol al disminuir su metabolismo. El tratamiento concomitante con voriconazol ha tenido como resultado un aumento de la exposición al omeprazol de más del doble. Como las dosis altas de omeprazol han sido bien toleradas, generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado un tratamiento de larga duración, debe considerarse un ajuste de la dosis.

### *Inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4*

Los principios activos conocidos por inducir a las enzimas CYP2C19 o CYP3A4, o ambas (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden disminuir los niveles séricos de omeprazol al aumentar el metabolismo del omeprazol.

### **Embarazo y lactancia**

Los resultados de tres estudios epidemiológicos prospectivos (más de 1,000 resultados expuestos) no indican reacciones adversas de omeprazol sobre el embarazo ni la salud del feto/recién nacido. Se puede utilizar omeprazol durante el embarazo.

El omeprazol se excreta en la leche materna, pero no es probable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas.

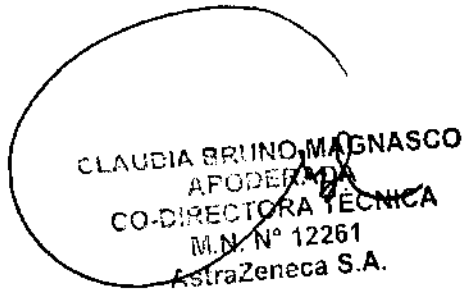
### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

Es probable que **LOSEC®** no afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Pueden aparecer reacciones adversas al fármaco tales como mareo y alteraciones visuales (ver Reacciones Adversas). Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10% de los pacientes) son cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas/vómitos.

Las siguientes reacciones adversas farmacológicas han sido identificadas o sospechadas en programas de ensayos clínicos para omeprazol y post-comercialización. Ninguna se relacionó con la dosis.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

Las reacciones adversas que se detallan a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas (COS). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ ), Desconocido (no se puede estimar en función de los datos disponibles).

COS/frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	
Raro:	Leucopenia, trombocitopenia
Muy raro:	Agranulocitosis, pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Raro:	Reacciones de hipersensibilidad, ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	
Raro:	Hiponatremia
Muy raro:	Hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuente:	Insomnio
Raro:	Agitación, confusión, depresión
Muy raro:	Agresión, alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente:	Cefalea
Poco frecuente:	Mareo, parestesia, somnolencia
Raro:	Disgeusia
<b>Trastornos oculares</b>	
Raro:	Visión borrosa
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>	
Poco frecuente:	Vértigo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raro:	Broncoespasmo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente:	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos
Raro:	Boca seca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuente:	Aumento de las enzimas hepáticas
Raro:	Hepatitis con o sin ictericia
Muy raro:	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuente:	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
Raro:	Alopecia, fotosensibilidad
Muy raro:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET)
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Raro:	Artralgia, mialgia
Muy raro:	Debilidad muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Raro:	Nefritis intersticial
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>	
Muy raro:	Ginecomastia
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>	



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N° 12261  
 AstraZeneca S.A.

Poco frecuente:	Malestar, edema periférico
Raro:	Aumento de sudoración

Se ha reportado deterioro visual irreversible en casos aislados de pacientes en situación crítica tratados con omeprazol intravenoso inyectable, en especial a dosis elevadas, pero no se ha establecido una relación causal.

**SOBREDOSIS:**

Existe información limitada sobre los efectos de la sobredosis con omeprazol en humanos. En la literatura, se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido ocasionalmente reportes de dosis únicas orales de hasta 2,400 mg de omeprazol (120 veces la dosis clínica habitualmente recomendada). Se han reportado náuseas, vómitos, mareo, dolor abdominal, diarrea y cefaleas. También se describieron casos aislados de apatía, depresión y confusión.

Los síntomas descritos han sido transitorios y no se reportaron resultados graves. La tasa de eliminación no se modificó (cinética de primer orden) con dosis aumentadas. El tratamiento es sintomático en caso de que fuera necesario.

Se han administrado dosis intravenosas de hasta 270 mg en un solo día y hasta 650 mg durante un período de tres días en ensayos clínicos sin presentar reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.*

**PRESENTACIONES**

Inyectable (I.v.): envase combinado 1,5 y 10 frascos ampolla (I+II)

**MODO DE CONSERVACION**

**Inyección intravenosa**

Envase sin abrir: 2 años a una temperatura no mayor de 25°C.

Conservar el envase en el estuche exterior para protegerlo de la luz. Sin embargo, los viales pueden conservarse expuestos a la luz normal interior fuera de la caja hasta 24 horas.

Solución reconstituída: 4 horas a 25°C.

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 38.762

**AstraZeneca S.A.**

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Elaborado por AstraZeneca, Suecia.

**LOSEC® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca**



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
AFODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.



6199

Fecha de la última revisión: Marzo 2012 (Suecia CPP N°2145/11:149/2011)  
Disposición ANMAT N°.....



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.E. N° 12261  
AstraZeneca S.A.