



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

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

5441

BUENOS AIRES, 11 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000403-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PROCELAC / OMEPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE CUBIERTA ENTÉRICA, 10 mg; 20 mg, autorizado por el Certificado N° 38.999.

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 214 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.

*[Handwritten signature]*



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

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

DISPOSICIÓN N° 5441

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 160 a 213, desglosando de fojas 160 a 177, para la Especialidad Medicinal denominada PROCELAC / OMEPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE CUBIERTA ENTÉRICA, 10 mg; 20 mg, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.999 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 N° 1-0047-0000-000403-12-9

DISPOSICIÓN N°

5441

nc

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



5441



PROYECTO DE PROSPECTO

**PROCELAC  
OMEPRAZOL**

Cápsulas con microgránulos de cubierta entérica

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

**FORMULA:**

Cada cápsula con microgránulos de cubierta entérica contiene:

Omeprazol	10,00000 mg
Manitol	25,00000 mg
Sacarosa	60,00000 mg
Lauril sulfato de sodio	0,30000 mg
Fosfato ácido disódico	1,50000 mg
Metil parabeno sódico	0,01650 mg
Propil parabeno sódico	0,00165 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	7,33000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa HP55	9,33000 mg
Alcohol cetílico	0,93000 mg
Dióxido de titanio	0,83000 mg
Carbonato de calcio	3,00000 mg

Omeprazol	20,0000 mg
Manitol	50,0000 mg
Sacarosa	120,0000 mg
Lauril sulfato de sodio	0,6000 mg
Fosfato ácido disódico	3,0000 mg
Metil parabeno sódico	0,0330 mg
Propil parabeno sódico	0,0033 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	14,6600 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa HP55	18,6600 mg
Alcohol cetílico	1,8600 mg
Dióxido de titanio	1,6600 mg
Carbonato de calcio	6,0000 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la secreción gástrica ácida mediante el bloqueo de la bomba de protones.  
Código ATC: A02BC01

**INDICACIONES:**

Omeprazol está indicado en:

**Adultos:**

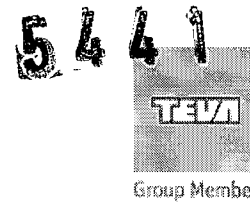
- Tratamiento de úlcera duodenal
- Prevención de la recidiva de la úlcera duodenal
- Tratamiento de úlcera gástrica
- Prevención de la recidiva de la úlcera gástrica
- Erradicación del *Helicobacter pylori* (H. pylori) en la úlcera péptica, en combinación con los antibióticos adecuados

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FÁRMACEÚTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



- Tratamiento de úlcera duodenal y úlcera gástrica asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Prevención de úlcera duodenal y úlcera gástrica asociadas al uso de AINEs
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo
- Tratamiento a largo plazo de los pacientes con esofagitis por reflujo cicatrizada
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
- Tratamiento del Síndrome Zollinger-Ellison

**Uso Pediátrico:**

*Niños mayores a 1 año de edad y peso mayor o igual a 10 kg:*

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo gastroesofágico
- Tratamiento sintomático de pirosis y regurgitación ácida en la ERGE

*Niños y adolescentes mayores a 4 años de edad:*

- Tratamiento de úlcera duodenal causada por H. pylori en combinación con antibióticos apropiados.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

**Mecanismo de Acción**

Omeprazol pertenece a una clase de compuestos antisecretores, e inhibe la secreción ácida gástrica al inhibir el sistema enzimático H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa en la superficie secretora de la célula parietal de la glándula fúndica de la mucosa del estómago. Debido a que este sistema enzimático está relacionado con la bomba productora de ácido (protones) dentro de la célula parietal, omeprazol está caracterizado como un inhibidor de la bomba de ácido gástrico que bloquea la fase final de la producción del ácido. Este efecto tiene relación con la dosis y conduce a la inhibición de la secreción ácida gástrica basal y estimulada, independientemente del estímulo. Estudios realizados en animales indican que luego de que omeprazol desaparece rápidamente del plasma, puede encontrarse en la mucosa gástrica durante un día o más.

**Farmacodinámica**

*Actividad Antisecretora*

Luego de la administración oral, el efecto antisecretor de omeprazol comienza dentro de la hora de su administración con un efecto máximo dentro de las dos horas. La inhibición de secreción es aproximadamente 50% del máximo a las 24 horas y la inhibición termina después de 72 horas. La duración del efecto antisecretor es mucho mayor a la esperada en relación a la breve vida media plasmática (1 hora), lo cual aparentemente se debe a la unión prolongada a la enzima H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPasa de la célula parietal. Cuando se suspende la administración de omeprazol, la actividad secretora regresa gradualmente a la normalidad en 3 ó 5 días. La administración diaria repetida de omeprazol origina un aumento del efecto antisecretor que alcanza la meseta terapéutica después de los cuatro días. En la tabla 1 inmediatamente debajo se muestran los resultados de varios estudios sobre el efecto antisecretor de múltiples dosis de omeprazol 20 mg y 40 mg en voluntarios sanos y en pacientes. El valor "máximo" representa las determinaciones al momento de máximo efecto (2-6 horas luego de la dosis), mientras que los valores "mínimos" representan las 24 horas posteriores a la última dosis de omeprazol.

**Tabla 1 Rango de Valores Medios de Múltiples Estudios sobre Efectos Antisecretores Medios de Omeprazol luego de Dosis Diarias Múltiples**

Parámetros	Omeprazol 20mg		Omeprazol 40mg	
	Máx	Mín	Máx	Mín
% Disminución de la secreción ácida basal	78*	58-80	94*	80-93
% Disminución de la secreción ácida pico	79*	50-59	88*	62-68
% Disminución de la acidez intragástrica de 24		80-97		92-94

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5441



Group Member



horas				
-------	--	--	--	--

\* Estudios Simples

En algunos pacientes, las dosis únicas orales diarias de omeprazol en dosis de 10 a 40 mg produjeron una inhibición del 100% de la acidez intragástrica durante 24 horas.

**Efectos Gástricos Séricos**

En estudios realizados en más de 200 pacientes, los niveles séricos de gastrina aumentaron durante la primer y segunda semana de administración de dosis únicas diarias terapéuticas de omeprazol en paralelo con la inhibición de secreción ácida. No hubo otros aumentos en los niveles séricos de gastrina durante la continuación del tratamiento. En comparación con los antagonistas de los receptores H2 de la histamina, la mediana de los aumentos producidos por la dosis de 20 mg de omeprazol fueron más elevados (1,3 a 3,6 veces vs. 1,1 a 1,8 veces, respectivamente). Los valores de la gastrina volvieron a los niveles previos al tratamiento generalmente en 1 a 2 semanas luego de la discontinuación de la terapia.

**Efectos sobre las células enterocromafines (EC)**

Se obtuvieron muestras de biopsia gástricas de humanos en más de 3000 pacientes tratados con omeprazol en ensayos clínicos a largo plazo. La incidencia de la hiperplasia de células EC en estos estudios aumentó con el paso del tiempo; sin embargo, en estos pacientes no hubo casos de células carcinoides, displasia o neoplasia de células EC. Sin embargo, estos estudios no son suficientemente prolongados y amplios como para determinar la influencia posible de la administración a largo plazo de omeprazol en el desarrollo de cualquier enfermedad maligna o premaligna.

**Otros Efectos**

No se han encontrado efectos sistémicos de omeprazol en el SNC, y los sistemas cardiovasculares y respiratorios. Omeprazol, administrado en dosis orales de 30 o 40 mg durante un periodo de 2 a 4 semanas, no posee ningún efecto en la función tiroidea, el metabolismo de carbohidratos o los niveles circulantes de la hormona paratiroidea, cortisol, estradiol, testosterona, prolactina, colecistoquinina o secretina.

En una prueba con alimentos, no se pudo demostrar ningún efecto sobre el vaciado gástrico de sólidos y líquidos luego de una dosis única de omeprazol 90 mg. No se reportó ningún efecto sobre la secreción del factor intrínseco en voluntarios sanos luego de una única dosis endovenosa de omeprazol (0,35 mg/kg). No se han observado efectos sistemáticos dosis-dependientes sobre la secreción de pepsina en condición basal o estimulada en humanos. Sin embargo, cuando el pH intragástrico se mantiene en valores de 4,0 o superiores, la secreción de pepsina en condición basal es baja y la actividad de la pepsina disminuye. Como otros agentes que elevan el pH intragástrico, omeprazol administrado durante 14 días en sujetos sanos produjo un aumento significativo en las concentraciones intragástricas de bacterias viables. El patrón de especies bacterianas no cambió respecto de aquel encontrado comúnmente en la saliva. Todos los cambios se resolvieron dentro de los tres días de la discontinuación de la medicación.

Se evaluó el curso del Síndrome de Barrett en 106 pacientes en un estudio clínico doble ciego controlado sobre la administración de omeprazol 40 mg dos veces al día durante 12 meses, seguido por 20 mg dos veces al día durante 12 meses o ranitidina 300 mg dos veces al día durante 24 meses. No se observó ningún impacto clínicamente significativo sobre la mucosa del esófago de Barrett al realizar tratamiento antisecretor. Aunque se desarrolló epitelio escamoso durante el tratamiento antisecretor, no se consiguió eliminar por completo la mucosa de Barrett. No se han observado diferencias entre los grupos en tratamiento en el desarrollo de la displasia en la mucosa de Barrett. Asimismo, ningún paciente desarrolló carcinoma esofágico durante el tratamiento. No se han observado diferencias significativas entre los grupos en tratamiento respecto del desarrollo de hiperplasia de las células EC, gastritis atrófica del corpus, metaplasia intestinal, o pólipos mayores a 3 mm de diámetro en el colon.

**Farmacocinética**

**Absorción**

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5 4 4 1



Group Member



Omeprazol contiene una formulación en gránulos con cubierta entérica debido a que omeprazol es lábil al ácido, por lo que la absorción de omeprazol comienza solo después de que los gránulos dejan el estómago. La absorción es rápida, alcanzando niveles plasmáticos pico entre las 0,5 y 3,5 horas. Las concentraciones plasmáticas pico ( $C_{max}$ ) de omeprazol y el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) son aproximadamente proporcionales a dosis de hasta los 40 mg; sin embargo, debido a un metabolismo presistémico saturable, la  $C_{max}$  y el ABC aumentan más que de manera lineal con dosis mayores a 40 mg. La biodisponibilidad absoluta (en comparación con la administración endovenosa) es de alrededor del 30-40% con dosis de 20-40 mg, debido en gran parte al metabolismo presistémico. En sujetos sanos, la vida media plasmática es de 0,5 a 1 hora, y la depuración (clearance) corporal total es 500-600 ml/min. La biodisponibilidad de omeprazol aumenta levemente luego de la administración repetida del fármaco.

#### *Distribución*

La unión a proteínas es de aproximadamente el 95%.

#### *Metabolismo*

Omeprazol es metabolizado a través del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP).

#### *Eliminación*

Luego de una única dosis oral de una solución buffer de omeprazol, muy poco omeprazol inalterado se eliminó a través de la orina. La mayor parte de la dosis (alrededor del 77%) se eliminó a través de la orina en la forma de al menos seis metabolitos. Dos de ellos se identificaron como hidroxioimeprazol y el ácido carboxílico correspondiente. El resto de la dosis se recuperó en las heces. Esto implica una excreción biliar significativa de los metabolitos de omeprazol. Se han identificado en plasma tres metabolitos: los derivados sulfito y sulfona de omeprazol, y el hidroxioimeprazol. Estos metabolitos tienen escasa o nula actividad antisecretora.

#### **Tratamiento Combinado con Antimicrobianos**

Se administró omeprazol 40mg diariamente en combinación con claritromicina 500mg cada 8 horas a sujetos sanos de sexo masculino. El estado estacionario de las concentraciones plasmáticas de omeprazol aumentó ( $C_{max}$ ,  $ABC_{0-24}$  y la vida media ( $T_{1/2}$ ) aumentaron 30%, 89% y 34%, respectivamente) como consecuencia de la administración concomitante de claritromicina. Los aumentos observados en la concentración plasmática de omeprazol se asociaron con los siguientes efectos farmacológicos; la media del pH gástrico medido durante 24 horas fue de 5,2 cuando se administró omeprazol solo, y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Los niveles plasmáticos de claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina aumentaron por la administración concomitante de omeprazol. Para claritromicina, la media de  $C_{max}$  fue un 10% mayor, la media de la concentración plasmática mínima ( $C_{min}$ ) un 27% mayor, y la media del  $ABC_{0-8}$  fue un 15% mayor, cuando se administró claritromicina con omeprazol en relación a cuando se administró claritromicina sola. Se obtuvieron resultados similares con 14-hidroxi-claritromicina, la media de  $C_{max}$  fue un 45% mayor, la media de  $C_{min}$ , un 57% mayor, y la media del  $ABC_{0-8}$  fue un 45% mayor. Las concentraciones de claritromicina en el tejido y moco gástrico también aumentaron por la administración concomitante de omeprazol.

#### **Poblaciones Especiales**

##### *Ancianos*

La tasa de eliminación de omeprazol disminuye en los ancianos mientras que la biodisponibilidad se incrementa. Omeprazol resultó un 76% biodisponible cuando se administró una única dosis oral de 40mg a ancianos sanos, en comparación con un 58% cuando se administró la misma dosis en voluntarios jóvenes. Casi un 70% de la dosis se eliminó por orina como metabolitos y no se detectó droga inalterada. El clearance plasmático de omeprazol fue de 250 ml/min (alrededor de la mitad de los voluntarios jóvenes) y su vida media en el plasma promedió una hora, alrededor del doble que en voluntarios jóvenes sanos.

##### *Uso Pediátrico*

La farmacocinética de omeprazol se ha estudiado en niños de 2 a 16 años:

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

2



5441



Group Member

**Tabla 2 Parámetros Farmacocinéticos de Omeprazol luego de la Administración Oral Única o Repetida en Niños en Comparación con Adultos**

Dosis oral única o repetida/Parámetro	Niños <sup>†</sup> ≤20kg 2-5 años 10mg	Niños <sup>†</sup> >20kg 6-16 años 20mg	Adultos <sup>‡</sup> (76kg promedio) 23-29 años (n=12)
Dosis única			
C <sub>max</sub> * (ng/ml)	288 (n=10)	495 (n=49)	668
ABC* (ng h/ml)	511 (n=7)	1140 (n=32)	1220
Dosis repetida			
C <sub>max</sub> * (ng/ml)	539 (n=4)	851 (n=32)	1458
ABC* (ng h/ml)	1179 (n=2)	2276 (n=23)	3352

Nota: \* = concentración plasmática ajustada a una dosis oral de 1mg/kg

† Información de estudios con dosis únicas y repetidas

‡ Información de un estudio con dosis únicas y repetidas

Dosis de 10, 20 y 40mg de omeprazol en gránulos con cubierta entérica

De acuerdo con dosis de omeprazol comparables en mg/kg, los niños más pequeños (2 a 5 años) poseen un ABC más baja que los niños de 6 a 16 años o adultos; el ABC de los últimos 2 grupos no difieren entre sí.

**Deterioro Hepático**

En pacientes con enfermedad hepática crónica, la biodisponibilidad aumentó aproximadamente un 100% en comparación con una dosis endovenosa, reflejando una disminución en el metabolismo presistémico, mientras que la vida media plasmática de la droga aumentó a casi 3 horas en comparación con la vida media de 0,5-1 hora en sujetos sanos. El clearance plasmático promedió los 70 ml/min, en comparación con 500-600 ml/min en sujetos normales. Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con deterioro hepático, particularmente en los casos que se indica tratamiento de mantenimiento para la cicatrización de la esofagitis erosiva.

**Deterioro Renal**

En pacientes con deterioro renal crónico con un clearance de creatinina que oscila entre 10 y 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la disposición de omeprazol fue muy similar a la de los voluntarios sanos, aunque hubo un leve aumento en la biodisponibilidad. Debido a que la vía urinaria es la ruta primaria de excreción de los metabolitos de omeprazol, su eliminación disminuyó en proporción con la disminución de clearance de creatinina. No se requiere reducción de dosis en pacientes con deterioro renal.

**Población Asiática**

En estudios farmacocinéticos de dosis únicas de omeprazol 20 mg, se observó un aumento en el ABC de aproximadamente 4 veces en sujetos asiáticos en comparación con caucásicos. Deberá considerarse una disminución de la dosis, particularmente en los casos que se indica tratamiento de mantenimiento para la cicatrización de la esofagitis erosiva para sujetos asiáticos.

**Microbiología**

El tratamiento doble con omeprazol y claritromicina, y el tratamiento triple asociando omeprazol, claritromicina y amoxicilina, han demostrado ser activos para la mayoría de las cepas de *Helicobacter pylori*, tanto *in vitro* como para tratar las infecciones clínicas.

***Helicobacter pylori*- Resistencia Previa al Tratamiento**

La tasa de resistencia a claritromicina previa al tratamiento fue de 3,5% (4/113) en estudios de tratamiento doble omeprazol/ claritromicina (4 y 5) y 9,3% (41/439) en estudios de tratamiento triple omeprazol/ claritromicina/amoxicilina (1, 2, y 3). Las cepas susceptibles a amoxicilina previa al tratamiento (<0,25 pg/ml) se encontraron en un 99,3% (436/439) de los pacientes en los estudios de tratamiento triple omeprazol/claritromicina/amoxicilina (1, 2, y 3). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de amoxicilina previa al tratamiento >0,25 pg/ml se observaron en un 0,7% (3/439) de los pacientes que se encontraban en el grupo de estudio de claritromicina y amoxicilina.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACEUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



**Tabla 3 Resultados de la Prueba de Susceptibilidad a la Claritromicina y Resultados Clínicos/Bacteriológicos**

Resultados de la Prueba de Susceptibilidad a Claritromicina y Resultados Clínicos/Bacteriológicos <sup>a</sup>						
Resultados previos al tratamiento con claritromicina			Resultados posteriores al tratamiento con claritromicina			
	H. pylori negativo - erradicado		H. pylori positivo - no erradicado Resultados de susceptibilidad posteriores al tratamiento			
			S <sup>b</sup>	I <sup>b</sup>	R <sup>b</sup>	No CIM
Tratamiento Doble (omeprazol 40 mg una vez al día/ claritromicina 500 tres veces al día durante 14 días seguidos de omeprazol 20 mg una vez al día durante otros 14 días) (Estudios 4, 5)						
Susceptible <sup>b</sup>	108	72	1		26	9
Intermedia <sup>b</sup>	1				1	
Resistente <sup>b</sup>	4				4	
Tratamiento Triple (omeprazol 20 mg dos veces al día/ claritromicina 500 dos veces al día/ amoxicilina 1gr dos veces al día durante 10 días - Estudios 1, 2, 3; seguidos de omeprazol 20 mg una vez al día durante otros 18 días- Estudios 1, 2)						
Susceptible <sup>b</sup>	171	153	7		3	8
Intermedia <sup>b</sup>						
Resistente <sup>b</sup>	14	4	1		6	3

<sup>a</sup> Sólo incluye pacientes con resultados de la prueba de susceptibilidad previa al tratamiento con claritromicina.

<sup>b</sup> Susceptible (S) CIM ≤ 0,25 µg/ml, Intermedia (I) CIM 0,5 – 1,0 µg/ml, Resistente (R) CIM ≥ 2 µg/ml

Aquellos pacientes a los que no se les haya erradicado el H. pylori luego de un tratamiento triple omeprazol/claritromicina/amoxicilina o de un tratamiento doble omeprazol/claritromicina, es probable que posean cepas de H. pylori resistentes a claritromicina. Por eso, de ser posible, se debe realizar una prueba de susceptibilidad a claritromicina. Los pacientes con H. pylori resistente a claritromicina no deberán realizar: tratamiento doble con omeprazol/claritromicina, tratamiento triple con omeprazol/claritromicina/amoxicilina, u otros tratamientos que incluyan claritromicina como el único agente antimicrobiano.

**Resultados de la Prueba de Susceptibilidad a la Amoxicilina y Resultados Clínicos/Bacteriológicos**

En ensayos clínicos de tratamiento triple, el 84,9% (157/185) de los pacientes en el grupo tratado con omeprazol/claritromicina/amoxicilina que habían tenido susceptibilidad a amoxicilina previa al tratamiento (CIMs ≤ 0,25 µg/ml) tuvieron erradicación del H. pylori, y en el 15,1% (28/185) se observó la falla del tratamiento. De 28 pacientes en quienes falló el tratamiento triple, 11 no tuvieron resultados de susceptibilidad posterior al tratamiento y 17 tuvieron cepas de H. pylori posteriores al tratamiento con CIMs susceptibles a amoxicilina. Once de los pacientes que no respondieron al tratamiento triple también tuvieron cepas de H. pylori posteriores al tratamiento con CIMs resistentes a claritromicina.

**Prueba de Susceptibilidad del Helicobacter pylori**

La metodología de referencia para realizar el estudio de susceptibilidad del H. pylori es el estudio de las CIMs en dilución en agar. Los valores de las CIMs de claritromicina y amoxicilina deben interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

**Tabla 4**

Claritromicina CIM (µg/ml) <sup>a</sup>	Interpretación
≤0,25	Susceptible (S)
0,5	Intermedia (I)
>1,0	Resistente (R)

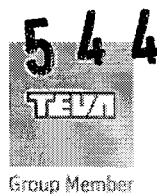
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina-SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar





<i>Amoxicilina CIM (µg/ml)<sup>ab</sup></i>	<i>Interpretación</i>
≤0,25	Susceptible (S)

<sup>a</sup> Estos son valores límite tentativos para la metodología de dilución en agar, y no deben utilizarse para interpretar los resultados.

<sup>b</sup> No hubo suficientes organismos con CIMs > 0,25 µg/ml para determinar el valor límite de resistencia.

Los procedimientos estandarizados que estudian la susceptibilidad requieren la utilización de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos del laboratorio. Los polvos estándares de claritromicina y amoxicilina deben brindar los siguientes valores de CIMs:

<i>Microorganismos</i>	<i>Agente antimicrobiano</i>	<i>CIM (µg/ml)<sup>a</sup></i>
H. pylori ATCC 43504	Claritromicina	0,016-0,12 (µg/ml)
H. pylori ATCC 43504	Amoxicilina	0,016-0,12 (µg/ml)

<sup>a</sup> Estos son rangos de control de calidad para la metodología de dilución en agar; no deben utilizarse para controlar los resultados de las pruebas obtenidos con métodos alternativos.

**Efectos sobre la Ecología Microbiana del Tracto Gastrointestinal**

La disminución de la acidez gástrica provocada por cualquier medio, incluso los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales como Salmonella y Campylobacter, y posiblemente Clostridium difficile en pacientes internados.

**POSOLOGIA/DOSIFICACION. FORMA DE ADMINISTRACION:**

**Posología en adultos**

*Tratamiento de úlcera duodenal*

La dosis recomendada de Omeprazol en pacientes con úlcera duodenal activa es de 20mg una vez al día. En la mayoría de los pacientes se produce la cicatrización dentro de las 2 semanas. En aquellos pacientes en los que no se produzca una cicatrización completa después del curso de tratamiento inicial, la curación suele ocurrir luego de un nuevo período de dos semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera duodenal y escasa respuesta al tratamiento se recomienda utilizar una dosis de Omeprazol 40 mg/día, alcanzándose generalmente la respuesta esperada dentro de 4 semanas de tratamiento.

*Prevención de la recidiva en úlcera duodenal*

Para la prevención de recidiva en úlcera duodenal en pacientes H. pylori negativos o cuando su erradicación no fuera posible, la dosis recomendada de Omeprazol es de 20 mg/día. En algunos pacientes una dosis diaria de 10mg puede ser suficiente. En caso de falla terapéutica la misma puede ser incrementada a 40mg/día.

*Tratamiento de úlcera gástrica*

La dosis recomendada de Omeprazol es de 20mg una vez al día. La cicatrización ocurre en la mayoría de los pacientes dentro de las 4 semanas. En aquellos pacientes que no se recuperan completamente después del tratamiento inicial, la curación suele ocurrir durante un período adicional de 4 semanas de tratamiento. En pacientes con escasa respuesta al tratamiento, se recomienda emplear Omeprazol 40 mg/día alcanzándose la cicatrización generalmente dentro de las 8 semanas.

*Prevención de recidiva en úlcera gástrica*

Para la prevención de recidiva en pacientes con escasa respuesta al tratamiento la dosis recomendada de Omeprazol es de 20 mg/día. De ser necesario la dosis puede incrementarse a 40mg/día.

*Erradicación de H. pylori en el tratamiento de úlcera péptica*

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



La selección de antibióticos para la erradicación de *H. pylori* debe efectuarse considerando la tolerancia de cada individuo en particular, y las guías y patrones de resistencia microbiana nacionales, regionales y locales.

- Omeprazol 20mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 1000mg, cada uno de ellos 2 veces al día durante una semana, ó
- Omeprazol 20mg + claritromicina 250mg (alternativamente 500mg) + metronidazol 400mg (ó 500mg ó tinidazol 500mg) cada uno de ellos 2 veces al día durante una semana ó
- Omeprazol 40mg una vez al día con amoxicilina 500mg y metronidazol 400mg (ó 500mg ó tinidazol 500mg), ambos 3 veces por día durante una semana.

Para cada unos de estos regímenes terapéuticos, el tratamiento debe repetirse si el paciente persiste *H. pylori* positivo.

**Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs**

Para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs, la dosis recomendada de Omeprazol es de 20mg una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce dentro de las 4 semanas. En aquellos pacientes que no se recuperan completamente después del tratamiento inicial, la curación suele ocurrir durante un período adicional de 4 semanas de tratamiento.

**Prevención de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs en pacientes de riesgo**

Para la prevención de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs en pacientes de riesgo (edad  $\geq$  a 60 años, historia previa de úlcera gástrica y duodenal con antecedentes de hemorragia digestiva alta) la dosis recomendada de Omeprazol es de 20mg una vez al día.

**Tratamiento de la esofagitis por reflujo**

La dosis recomendada es de 20mg una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación ocurre dentro de las 4 semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que no se recuperan completamente después del tratamiento inicial, la curación suele ocurrir durante un período adicional de 4 semanas de tratamiento.

En pacientes con esofagitis severa la dosis recomendada es de 40mg/día y la recuperación suele ocurrir dentro de las 8 semanas.

**Tratamiento a largo plazo en pacientes con esofagitis por reflujo cicatrizada**

En el tratamiento a largo plazo en pacientes con reflujo esofágico cicatrizados la dosis recomendada de Omeprazol es de 10mg/día. Si fuera necesario la dosis puede incrementarse a 20-40 mg una vez al día.

**Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico**

La dosis recomendada es de 20mg una vez al día. Los pacientes pueden responder adecuadamente a la dosis de 10mg/día, por lo tanto la dosis se debería ajustar a cada caso individual.

Si el control de los síntomas no se alcanza luego de 4 semanas de tratamiento con Omeprazol 20mg/día, se recomienda investigar con mayores estudios.

**Tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison**

En pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison la dosis debe ser ajustada a cada caso particular y continuar el tratamiento de acuerdo con la situación clínica. La dosis inicial de Omeprazol recomendada es de 60mg una vez al día. Los pacientes con enfermedad severa y respuesta inadecuada a otros tratamientos, pueden ser efectivamente controlados con Omeprazol 20-120 mg/día como mantenimiento. Cuando la dosis de Omeprazol exceda los 80 mg/día, la misma debe ser dividida y administrarse 2 veces por día.

**Posología en Niños**

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

**Tratamiento de reflujo esofágico**

Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La posología recomendada es la siguiente:

Edad	Peso	Posología
$\geq$ 1 año de edad	10-20kg	10mg una vez al día. La dosis

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax:(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5441



Group Member



		puede incrementarse a 20mg/día si fuera necesario
≥ 2 años de edad	> 20kg	20mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 40mg/día si fuera necesario

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

**Tratamiento sintomático de pirosis y regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico:** El tiempo de tratamiento es de 2-4 semanas. Si no se alcanza el control de los síntomas luego de las 2-4 semanas otros estudios deben ser efectuados.

**Niños y adolescentes mayores de 4 años de edad**

**Tratamiento de úlcera duodenal causada por H. pylori**

La selección de la terapia de combinación más apropiada deben considerar las guías nacionales, regionales y locales de resistencia microbiana, la duración del tratamiento (suele ser de 7 días, pero ocasionalmente puede extenderse hasta 14 días) y el uso apropiado de los agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es la siguiente:

Peso	Posología
15-30kg	Combinación de dos antibióticos: Omeprazol 10mg, amoxicilina 25 mg/kg peso corporal y claritromicina 7.5 mg/kg peso corporal administrados conjuntamente 2 veces al día durante 1 semana
31-40kg	Combinación de dos antibióticos: Omeprazol 20mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7.5 mg/kg peso corporal administrados 2 veces al día durante 1 semana
> 40kg	Combinación de dos antibióticos: Omeprazol 20mg, amoxicilina 1g y claritromicina 500 mg administrados 2 veces al día durante 1 semana

### **Poblaciones especiales**

#### **Función renal afectada**

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con impedimento en la función renal (ver Farmacocinética)

#### **Función hepática afectada**

En pacientes con impedimento de la función hepática la dosis diaria de 10-20mg/día es usualmente suficiente (ver Farmacocinética)

#### **Ancianos (> 65 años de edad)**

No se requiere ajustar la dosis en esta población (ver Farmacocinética)

#### **Modo de administración**

Se recomienda administrar las cápsulas por la mañana, preferentemente alejadas de los alimentos, debiendo ingerirse enteras con medio vaso de agua. Las cápsulas no deben masticarse o romperse.

#### **Instrucciones para la administración en pacientes con dificultades para tragar y niños con dificultades para beber o deglutir alimentos semi-sólidos**

Estos pacientes deben abrir la cápsula y tragar el contenido con medio vaso de agua, o bien de mezclar los microgránulos contenidos en la cápsula con un líquido ligeramente ácido, por ej., jugo de fruta o manzana, o en agua no carbonatada. Los pacientes deben ser advertidos de que la dispersión debe ser ingerida inmediatamente o dentro de los 30 minutos, y mezclada con medio vaso de agua.

Alternativamente los pacientes pueden disolver la cápsula en la boca y tragar los microgránulos con medio vaso de agua. La capa entérica no debe ser masticada.

#### **Uso concomitante con clopidogrel**

Se debe evitar el uso concomitante de clopidogrel y omeprazol. La coadministración de clopidogrel con 80 mg de omeprazol, el cual inhibe la actividad del sistema enzimático hepático CYP2C19, reduce la activación y la actividad farmacológica de clopidogrel en caso de uso concomitante o del uso con 12 horas de diferencia entre ambos fármacos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones).

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACEÚTICA  
Directora Técnica

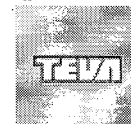
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5 4 4 1



Group Member



## CONTRAINDICACIONES

Omeprazol está contraindicado para los pacientes con hipersensibilidad a los sustitutos de benzimidazoles o a cualquier componente de la fórmula. Dentro de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluirse anafilaxis, shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial y urticaria. (Ver Reacciones Adversas). No se recomienda el empleo concomitante de inhibidores de la bomba de protones, incluyendo omeprazol, junto con nelfinavir o atazanavir (Ver Interacciones Farmacológicas, Reducción de las concentraciones de atazanavir y nelfinavir)

Debido a la ausencia de estudios clínicos controlados, se desaconseja el empleo de omeprazol durante el embarazo (Ver Advertencias y Precauciones).

Debido a que omeprazol se excreta en la leche materna, se desaconseja su empleo durante el período de lactancia debido a los potenciales efectos adversos del fármaco sobre el lactante (Ver Advertencias y Precauciones).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Neoplasia gástrica concomitante

La respuesta sintomática al tratamiento con omeprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica.

### Gastritis atrófica

Se han observado ocasionalmente cuadros de gastritis atrófica en biopsias gástricas de pacientes tratados con omeprazol a largo plazo.

### Fracturas óseas

Gran cantidad de publicaciones de estudios observacionales sugieren que el tratamiento con un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP), como omeprazol, puede asociarse con aumento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fracturas aumentó en pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis múltiples diarias, y un tratamiento a largo plazo con un IBP (un año o más). Los pacientes deberían recibir la menor dosis efectiva y efectuar el tratamiento más breve posible con un IBP, de acuerdo con la condición para la cual están siendo tratados. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben ser tratados conforme a las guías establecidas (Ver Reacciones Adversas).

### Disminución de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel debido al impedimento de la función del CYP2C19 provocada por omeprazol

Clopidogrel es una prodroga. La inhibición de la agregación plaquetaria a través de clopidogrel se debe por completo a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo puede resultar afectado por el uso concomitante de medicamentos, tales como omeprazol, que interfieren con la actividad del CYP2C19. Se debe evitar la coadministración de clopidogrel y omeprazol. El uso concomitante de clopidogrel con 80 mg de omeprazol, un IBP que es un inhibidor del CYP2C19, reduce la actividad de clopidogrel, tanto en caso de administrarse concomitantemente como con 12 horas de diferencia entre uno y otro (Ver Interacciones Farmacológicas).

### Uso combinado de omeprazol con amoxicilina

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente mortales en pacientes que se encontraban en tratamiento con amoxicilina. Existe mayor probabilidad de que estas reacciones se presenten en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad a penicilina y/o antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar un tratamiento con amoxicilina se debe llevar a cabo un profundo interrogatorio respecto de las reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En caso de una reacción alérgica, se debe discontinuar el tratamiento con amoxicilina e instituir el tratamiento apropiado. Las reacciones anafilácticas serias requieren de un tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina. El empleo de oxígeno, esteroides por vía intravenosa y el manejo de la vía aérea, incluyendo la intubación, deben ser considerados de acuerdo a su necesidad.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos y su gravedad puede oscilar tanto del cuadro leve al que amenaza la vida. Por consiguiente, resulta importante considerar este diagnóstico en pacientes que

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

2



Group Member



5441

presentan diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora intestinal normal del colon y puede generar el sobrecrecimiento de clostridium. Conforme a estudios, una toxina producida por *Clostridium difficile* es la principal causa de la "colitis asociada a antibióticos". Luego de diagnosticar un cuadro de colitis pseudomembranosa, se deben implementar medidas terapéuticas apropiadas. Por lo general, los casos de colitis pseudomembranosa leve responden sólo con a la discontinuación del antibiótico. En los casos moderados a severos, se debe considerar el manejo de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis provocada por *Clostridium difficile*.

#### Uso concomitante de omeprazol con claritromicina

Claritromicina no debería ser empleada en mujeres embarazadas excepto frente a circunstancias clínicas en las que no existe otro tratamiento alternativo apropiado. En caso de embarazo durante la administración de claritromicina se debe informar al paciente respecto del riesgo potencial para el feto. (Ver Precauciones en el prospecto para claritromicina). La coadministración de omeprazol y claritromicina ha aumentado los niveles plasmáticos de omeprazol, claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina (Ver Características Farmacológicas/Propiedades). Se encuentra contraindicado el uso concomitante de claritromicina con cisaprida y pimozida.

#### Interacciones farmacológicas

##### Interferencia con tratamiento antirretroviral

No se recomienda el uso concomitante de atazanavir y nelfinavir con inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Se estima que la coadministración de atazanavir con IBPs disminuye considerablemente las concentraciones plasmáticas de atazanavir y puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al fármaco. Se conoce que el uso concomitante de saquinavir con IBPs puede incrementar las concentraciones de saquinavir, lo cual puede incrementar su toxicidad y que requiera una reducción de la dosis. Se ha reportado que omeprazol interactúa con ciertos fármacos antirretrovirales. No siempre se conocen los mecanismos que subyacen a estas interacciones y la relevancia clínica. Es posible que el aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol pueda modificar la absorción del fármaco antirretroviral. Otros mecanismos de interacción posibles están vinculados al CYP 2C19.

##### Reducción de las concentraciones de atazanavir y nelfinavir

Se ha reportado un descenso en los niveles séricos de ciertos fármacos antirretrovirales, tales como atazanavir y nelfinavir, al coadministrarse con omeprazol. Luego de dosis múltiples de nelfinavir (1250 mg, dos veces al día) y omeprazol (40 mg al día), el ABC disminuyó en un 36% y 92%, la  $C_{max}$  en un 37% y 89%, y la  $C_{min}$  en un 39% y 75%, respectivamente. Luego de dosis múltiples de atazanavir (400 mg, al día) y omeprazol (40 mg por día, 2 horas antes que el uso de atazanavir), el ABC decreció en un 94%, la  $C_{max}$  en un 96% y la  $C_{min}$  en un 95%. Por consiguiente, no se recomienda la coadministración de omeprazol y fármacos tales como atazanavir y nelfinavir.

##### Aumento de las concentraciones de saquinavir

En el caso de otros fármacos antirretrovirales, tal como saquinavir, se ha reportado un aumento en los niveles séricos con un incremento del ABC en un 82%, la  $C_{max}$  en un 75%, y la  $C_{min}$  en un 106%, luego de dosis múltiples de saquinavir/ritonavir (1000/100 mg) dos veces al día durante 15 días junto con una dosis diaria de omeprazol 40 mg administrada conjuntamente del día 11 al día 15. Por consiguiente, se recomienda realizar un monitoreo clínico y de laboratorio respecto de la toxicidad de saquinavir durante la administración concomitante de omeprazol. Se debe considerar una reducción de la dosis de saquinavir desde el punto de vista de la seguridad para cada paciente. Asimismo, se ha reportado que los niveles séricos de ciertos fármacos antirretrovirales no se han modificado como resultado de la administración concurrente de omeprazol.

##### Digoxina

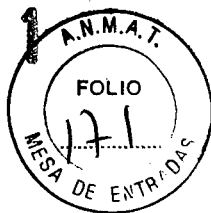
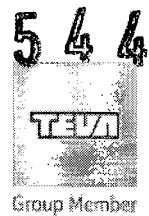
El empleo concomitante de omeprazol (20 mg/día) y digoxina en sujetos sanos, mostró un incremento del 10% en la biodisponibilidad de digoxina. La toxicidad por digoxina ha sido raramente reportada, no obstante lo cual debe observarse precaución con el uso conjunto de ambos fármacos en ancianos.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



### **Fármacos en los que el pH gástrico puede afectar su biodisponibilidad**

Debido a la inhibición profunda y duradera de la secreción gástrica ácida que provoca omeprazol, es posible teóricamente que pueda interferir con la absorción de fármacos en los que el pH represente un condicionante importante de su biodisponibilidad (por ej: ketoconazol, ésteres de ampicilina y sales de hierro). En los ensayos clínicos, se utilizaron antiácidos de modo concomitante con omeprazol.

### **Efectos respecto del metabolismo hepático/Vías del Citocromo P-450**

Omeprazol puede prolongar la eliminación de diazepam, warfarina y fenitoína, fármacos que se metabolizan a través de la oxidación en el hígado. Se reportaron aumentos del RIN (Rango Internacional Normalizado) y del tiempo de protobombina en pacientes que recibían IBPs, tales como omeprazol, y warfarina concomitantemente. Es posible que los aumentos del RIN y del tiempo de protobombina puedan provocar sangrado anormal e incluso la muerte del paciente por esta causa. Aquellos pacientes tratados con IBPs y warfarina pueden necesitar un monitoreo estrecho para prevenir incrementos del RIN y del tiempo de protobombina. Aunque en sujetos normales no se ha encontrado interacción con teofilina o propranolol, se ha reportado interacciones clínicas con otros fármacos metabolizados a través del sistema enzimático hepático del citocromo P450 (por ej: ciclosporina, disulfiram, benzodiazepinas). Los pacientes deben ser monitoreados a los fines de determinar si es necesario un ajuste de dosis de estos fármacos al ser coadministrados con omeprazol.

La administración concomitante de omeprazol y voriconazol (un inhibidor de la CYP2C19 y CYP3A4) aumentó en más del doble la exposición al omeprazol. Normalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, es posible considerar un ajuste de dosis en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, quienes pueden requerir dosis mayores de hasta 240 mg/día de omeprazol. En sujetos sanos, la coadministración de voriconazol (400 mg cada 12 horas por 1 día, y luego 200 mg por 6 días) y omeprazol (40 mg una vez al día por 7 días) produjo un aumento significativo del estado estacionario de la  $C_{max}$  y del  $ABC_{0-24}$  de omeprazol, un promedio de 2 veces (90% IC: 1,8-2,6) y 4 veces (90% IC: 3,3-4,4) respectivamente, en comparación con omeprazol administrado sin voriconazol.

Omeprazol actúa como inhibidor del CYP2C19. Al utilizar dosis diarias de 40 mg en 20 sujetos sanos durante una semana en un estudio cruzado, omeprazol aumentó en un 18% y 26% la  $C_{max}$  y el ABC de cilostazol, respectivamente. La  $C_{max}$  y el ABC de uno de los metabolitos activos (3,4-dihidro-cilostazol), que posee 4-7 veces la actividad de cilostazol, se incrementaron en un 29% y en un 69% respectivamente. Se estima que la administración concurrente de cilostazol con omeprazol aumenta las concentraciones de cilostazol y del metabolito activo mencionado. Por consiguiente, se debe considerar una reducción de cilostazol de 100 mg dos veces al día a 50 mg dos veces al día.

### **Clopidogrel**

Omeprazol es un inhibidor de la enzima CYP2C19. Clopidogrel es metabolizado por su metabolito activo en parte a través de la CYP2C19. El uso concomitante con 80 mg de omeprazol reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel y asimismo, la inhibición plaquetaria (Ver Advertencias y Precauciones).

En un ensayo clínico cruzado realizado en 72 sujetos sanos, se les administró durante 5 días clopidogrel solo (una dosis inicial de 300 mg seguida de 75 mg por día), y clopidogrel junto con omeprazol (80 mg en el mismo horario que clopidogrel). La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 46% (Día 1) y en un 42% (Día 5) al administrarse concomitantemente clopidogrel y omeprazol. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectiva e irreversiblemente la unión de difosfato de adenosina (ADP) con el receptor plaquetario P2Y12, inhibiendo así la agregación plaquetaria. La inhibición promedio de agregación plaquetaria a 5  $\mu$ M ADP disminuyó en un 39% (Día 1) y en un 39% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron concomitantemente.

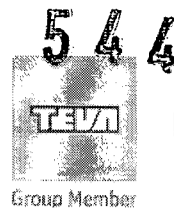
En otro estudio llevado a cabo en 72 sujetos sanos, se administró la misma dosis de clopidogrel y 80 mg de omeprazol, pero los fármacos fueron ingeridos con 12 horas de diferencia. Los resultados obtenidos fueron similares e indicaron que la administración de clopidogrel y omeprazol a diferentes horarios no previene la interacción farmacológica. No existen estudios combinados adecuados con dosis menores de omeprazol o con dosis mayores de clopidogrel en comparación con la dosis aprobada de clopidogrel.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



## Tacrolimus

La administración concomitante de omeprazol y tacrolimus puede incrementar los niveles séricos de tacrolimus.

### Interacciones con la investigación en tumores neuroendocrinos

Las drogas que reducen la acidez gástrica, lo cual resulta en la hiperplasia de las células EC-like y el incremento de los niveles de Cromogranina A, pueden interferir con la investigación acerca de los tumores neuroendocrinos.

### Uso en poblaciones especiales

#### Embarazo

En estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con omeprazol, y en múltiples estudios de cohortes con omeprazol en mujeres embarazadas durante el primer trimestre de embarazo, no se observó un incremento del riesgo de anomalías congénitas o resultados adversos en el embarazo. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados respecto de la administración de omeprazol en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, se debe utilizar este fármaco únicamente en caso de ser claramente necesario y cuando el beneficio justifica el potencial efecto deletéreo sobre la gestación y el feto. La gran mayoría de los casos reportados a partir de la experiencia con omeprazol durante el embarazo hacen referencia a la exposición durante el primer trimestre del embarazo y raramente se ha especificado la duración del uso (por ejemplo, intermitente vs. crónico). Por medio del análisis especializado de datos publicados en relación con la experiencia en el uso de omeprazol durante el embarazo, utilizando el SIT (Sistema de Información Teratogénico), se determinó que es poco probable que las dosis terapéuticas administradas durante el embarazo presenten riesgos teratogénicos importantes (la cantidad y la calidad de los datos fueron evaluados como aceptables).

En tres estudios epidemiológicos se comparó la frecuencia de anomalías congénitas en infantes nacidos de madres tratadas con omeprazol durante el embarazo, en relación con la frecuencia de anomalías en infantes de mujeres con exposición a antagonistas del receptor H<sub>2</sub> u a otros controles. En un estudio epidemiológico de cohortes prospectivo del Registro Médico de Nacimientos de Suecia que abarcaba el 99% del total de embarazos, se analizaron 955 casos de infantes (824 expuestos durante el primer trimestre con 39 de ellos expuestos más allá del primer trimestre, y 131 infantes expuestos luego del primer trimestre) cuyas madres habían utilizado omeprazol durante el embarazo. La exposición *in útero* a omeprazol no se asoció con un aumento de riesgo de malformaciones (cociente de posibilidades 0,82; 95% IC: 0,50-1,34), bajo peso al nacer o baja puntuación de Apgar. La cantidad de infantes nacidos con defecto septal ventricular y la cantidad de nacidos muertos resultaron levemente mayores en los infantes expuestos a omeprazol que la cantidad esperada en sujetos normales. Se concluyó que ambos efectos pueden resultar aleatorios.

En un estudio de cohortes retrospectivo se analizaron 689 mujeres embarazadas expuestas al uso de bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub> o al omeprazol durante el primer trimestre de la gestación (134 expuestas a omeprazol). La tasa general de malformaciones fue del 4,4% (95% IC: 3,6-5,3) y la tasa de malformaciones con omeprazol correspondiente al primer trimestre fue del 3,6 % (95% IC: 1,5-8,1). El riesgo relativo de malformaciones asociadas con la exposición al omeprazol en el primer trimestre en comparación al de mujeres sin exposición fue del 0,9 (95% IC: 0,3-2,2). A través de este estudio se pudo efectivamente descartar un riesgo relativo mayor a 2,5 para todas las malformaciones. Las tasas de partos prematuros o de retraso en el crecimiento no presentaron diferencias entre los grupos de pacientes.

En un estudio observacional prospectivo controlado, se siguió la evolución de 113 mujeres expuestas al omeprazol durante el embarazo (89% de exposiciones en el primer trimestre). Las tasas reportadas de malformaciones congénitas graves fue del 4% en el grupo omeprazol, el 2% en controles de exposición a un agente no teratogénico y el 2,8% en controles con enfermedad asociada (incidencia de antecedentes de malformaciones graves de 1-5%). No se evidenciaron diferencias entre los grupos respecto de las tasas de abortos espontáneos y electivos, partos prematuros, edad gestacional al momento del parto y la media de peso corporal al nacer. En este estudio, el tamaño de la muestra tiene

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Group Member

5441



el 80% de poder para detectar un aumento de cinco veces en la tasa de malformaciones graves.

En gran cantidad de estudios, no se han reportado efectos adversos aparentes a corto plazo en infantes cuando se administraron dosis orales únicas o intravenosas de omeprazol a más de 200 mujeres embarazadas como medicación previa a una cesárea en condiciones de anestesia general. En estudios de reproducción llevados a cabo en ratas y en conejos administrando dosis orales de omeprazol hasta 56 veces la dosis humana, no se presentaron evidencias de teratogenicidad. En conejas preñadas tratadas con dosis de omeprazol de aproximadamente 5,5 a 56 veces la dosis humana, aumentó la letalidad del embrión, las resorciones fetales y las pérdidas de embarazo en relación a la dosis del fármaco. En ratas tratadas con omeprazol en dosis de alrededor 5,6 a 56 veces la dosis humana, la toxicidad embrio/fetal y la toxicidad del desarrollo postnatal en las crías, estuvieron relacionadas con la dosis.

#### *Lactancia*

Se han evaluado las concentraciones de omeprazol en la leche materna luego de la administración oral de 20 mg del fármaco. El pico de concentración de omeprazol en la leche materna fue menor al 7% de la concentración plasmática pico. Esta concentración corresponde a 0,004 mg de omeprazol en 200 ml de leche. Debido a que omeprazol se excreta a través de la leche materna, y la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes de madres que consumieron omeprazol, se deberá decidir si discontinuar la lactancia o la medicación teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

#### *Uso Pediátrico*

El uso de omeprazol en niños y adolescentes de 1 a 16 años para el tratamiento de ERGE está avalado por: a) la extrapolación de resultados de estudios adecuados y controlados que respaldan la aprobación omeprazol en adultos, y b) estudios de seguridad y farmacocinética realizados en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y efectividad de omeprazol para el tratamiento de ERGE en pacientes menores a 1 año de edad. Tampoco se ha establecido la seguridad y efectividad de omeprazol para otro uso pediátrico.

#### *Uso Geriátrico*

Omeprazol fue administrado en más de 2000 sujetos ancianos (>65 años) en ensayos clínicos realizados en los Estados Unidos y Europa. No hubo diferencias en la seguridad y efectividad entre los sujetos ancianos y los más jóvenes. Otros antecedentes clínicos reportados no han identificado diferencias en la respuesta entre los sujetos ancianos y los más jóvenes, aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos sujetos más ancianos. Estudios farmacocinéticos han demostrado que la tasa de eliminación disminuyó de alguna manera en los ancianos y que la biodisponibilidad aumentó. El clearance plasmático de omeprazol fue de 250 ml/min (alrededor de la mitad del valor en los voluntarios jóvenes) y su vida media promedió la hora, alrededor de 2 veces la vida media de los voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no es necesario un ajuste de dosis en los ancianos.

#### *Deterioro Hepático*

Se sugiere considerar una reducción de dosis, particularmente en casos de mantenimiento de la cicatrización de la esofagitis erosiva.

#### *Deterioro Renal*

No es necesaria una reducción de dosis en estos casos.

#### *Población Asiática*

Se sugiere considerar una reducción de dosis, particularmente en casos de mantenimiento de la cicatrización de la esofagitis erosiva.

#### *Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración en la Fertilidad*

En estudios de carcinogénesis de 24 meses realizado en ratas, las dosis diarias de omeprazol 1,7; 3,4; 13,8; 44,0 y 140,8 mg/kg/día (alrededor de 0,7 a 57 veces la dosis humana de 20 mg/día, sobre la base del área de superficie corporal) produjeron carcinoides gástricos de células EC tanto en ratas hembras como machos; la incidencia de este efecto resultó marcadamente mayor en las ratas hembras, que tuvieron mayores niveles plasmáticos de omeprazol. Los carcinoides gástricos aparecen raramente en ratas no tratadas. Asimismo, la hiperplasia de células EC estuvo presente en todos los grupos

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar





Group Member



en tratamiento de ambos sexos. En uno de estos estudios, se trataron ratas hembras con 13,8 mg omeprazol/kg/día (alrededor de 6 veces la dosis humana de 20 mg/día, en base al área de superficie corporal) durante un año, seguido de un año más sin el fármaco. No se observaron carcinoides en estas ratas. Se observó un aumento de la incidencia de hiperplasia de células EC relacionada con el tratamiento al final del primer año (94% en tratamiento vs 10% controladas). Al segundo año, la diferencia entre las ratas tratadas y las controladas fue significativamente menor (46% vs 26%), aunque aun se observaba más hiperplasia en el grupo en tratamiento. Se observó adenocarcinoma gástrico en una rata (2%). No se observaron tumores similares en ratas hembras y machos tratados durante dos años. No se han observado tumores similares en este tipo de ratas históricamente, pero la aparición de solo un tumor es difícil de interpretar. En un estudio de toxicidad de 52 semanas realizado en ratas Sprague Dawley, se descubrieron astrocitomas cerebrales en un número pequeño de ratas machos que recibieron omeprazol en dosis de 0,4; 2 y 16 mg/kg/día (alrededor de 0,2 a 6,5 veces la dosis humana, en base al área de superficie corporal). No se observaron astrocitomas en ratas hembras en este estudio. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración realizado en ratas Sprague-Dawley, no se observaron astrocitomas en machos o hembras a una dosis alta de 140,8 mg/kg/día (alrededor de 57 veces la dosis humana, en base al área de superficie corporal). En un estudio de omeprazol sobre carcinogenicidad de 78 semanas de duración no se observó ningún aumento en la aparición de tumores, pero el estudio no fue concluyente. Un estudio de carcinogenicidad realizado en ratón transgénico p53 (+/-) de 26 semanas de duración no fue positivo. Omeprazol resultó positivo con respecto a efectos clastogénicos en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos in vitro, en una de dos pruebas de micronúcleos de ratones in vivo, y en un ensayo in vivo de aberración cromosómica en la médula ósea. Omeprazol resultó negativo en el Test de Ames in vitro, en un ensayo in vitro de mutación en linfoma celular de ratón, y en un ensayo in vivo sobre daño al ADN del hígado de ratas. Omeprazol a dosis orales de hasta 138 mg/kg/día en ratas (alrededor de 56 veces la dosis humana, en base al área de superficie corporal) no tuvo ningún efecto en la fertilidad y capacidad reproductiva.

En estudios sobre carcinogenicidad de 24 meses de duración realizado en ratas, se observó un significativo incremento de tumores carcinoides gástricos relacionados con la dosis y de hiperplasia de células EC relacionados con la dosis tanto en animales machos como hembras. También se observaron tumores carcinoides en ratas sometidas a fundectomía o tratamiento a largo plazo con otro inhibidor de la bomba de protones o con altas dosis de antagonistas de los receptores H2.

#### *Estudios sobre Toxicología Reproductiva*

Los estudios sobre reproducción realizados con omeprazol en ratas a dosis orales de hasta 138 mg/kg/día (alrededor de 56 veces la dosis humana, en base al área de superficie corporal) y en conejos a dosis de hasta 69 mg/kg/día (alrededor de 56 veces la dosis humana, en base al área de superficie corporal) no brindó ninguna prueba de que omeprazol sea potencialmente teratogénico. En conejos, omeprazol administrados en un rango de dosis de 6,9 a 69,1 mg/kg/día (alrededor de 5,5 a 56 veces la dosis humana, en base al área de superficie corporal) produjo aumentos en la letalidad embrionaria, reabsorción fetal e interrupción del embarazo relacionados con la dosis, se observaron toxicidad embriofetal y postnatal relacionados con la dosis en crías de ratas tratadas con omeprazol a 13,8 a 138,0 mg/kg/día (alrededor de 5,6 a 56 veces la dosis humana, en base al área de superficie corporal).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, no se pueden comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un fármaco con las de otro fármaco y es posible que éstas no reflejen las tasas observadas en la práctica.

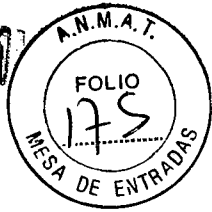
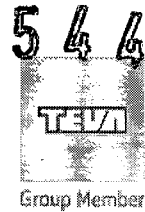
Los datos de seguridad, que se describen debajo y que fueron obtenidos de ensayos clínicos a nivel mundial, muestran la exposición de 3096 pacientes al omeprazol. Las indicaciones estudiadas clínicamente en los ensayos clínicos incluyeron: úlcera duodenal,

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax:(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



úlceras resistentes y síndrome de Zollinger-Ellison. Los estudios internacionales fueron doble ciego y de etiqueta abierta. Las reacciones adversas más comunes (es decir, con una tasa de incidencia  $\geq 2\%$ ), que han sido reportadas por los pacientes tratados con omeprazol en estos estudios, incluyen: cefalea (6,9%), dolor abdominal (5,2%), náuseas (4%), diarrea (3,7%), vómitos (3,2%) y flatulencia (2,7%).

Otras reacciones adversas adicionales que se reportaron con una incidencia  $\geq 1\%$  incluyeron: regurgitación ácida (1,9%), infección respiratoria superior (1,9%), constipación (1,5%), mareos (1,5%), erupción (1,5%), astenia (1,3%), dolor de espalda (1,1%) y tos (1,1%). El perfil de seguridad de ensayos clínicos en pacientes de más de 65 años de edad resultó similar al de los pacientes de 65 o menos años de edad.

El perfil de seguridad de ensayos clínicos en pacientes pediátricos que recibieron omeprazol resultó similar al de los pacientes adultos. Sin embargo, solo en el caso de los pacientes pediátricos se reportaron reacciones adversas con mayor frecuencia en el sistema respiratorio, tanto en el grupo de 1 a 2 años y en el de 2 a 16 años de edad (75% y 18,5%, respectivamente). De modo similar la fiebre fue frecuentemente reportada en el grupo de 1 a 2 años (33%), y las injurias accidentales fueron reportadas frecuentemente en el grupo de 2 a 16 años de edad (3,8%).

#### *Ensayos clínicos sobre el uso concomitante de omeprazol con el tratamiento para la erradicación del H. pylori*

En ensayos clínicos en los que se utilizó o un tratamiento doble con omeprazol y claritromicina o un tratamiento triple con omeprazol, claritromicina y amoxicilina, no se observaron reacciones adversas específicas con el uso concomitante de estos fármacos. Las reacciones adversas observadas se restringieron a aquellas reportadas previamente con el uso por separado de omeprazol, claritromicina o amoxicilina.

#### *Tratamiento Doble (omeprazol/claritromicina)*

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en los que se utilizó un tratamiento combinado con omeprazol y claritromicina se diferenciaron de aquellas previamente enumeradas con omeprazol solo. Las reacciones adversas que surgieron del tratamiento doble fueron: alteración del gusto (15%), decoloración de la lengua (2%), rinitis (2%), faringitis (1%) y síndrome gripal (1%).

#### *Tratamiento Triple (omeprazol/claritromicina/amoxicilina)*

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos en los que se utilizó un tratamiento combinando omeprazol, claritromicina y amoxicilina, fueron diarrea (14%), alteración del gusto (10%) y cefalea (7%). Ninguna de éstas ocurrió con una frecuencia mayor que la reportada en pacientes que tomaban sólo agentes antimicrobianos.

#### *Experiencia Post Marketing*

Debido a que las reacciones adversas post-comercialización son reportadas voluntariamente por una cantidad desconocida de pacientes que han utilizado omeprazol luego de la aprobación para su uso, no siempre resulta posible hacer una evaluación confiable respecto de la frecuencia real o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Manifestaciones Generalizadas:** Reacciones de hipersensibilidad tal como anafilaxis, shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial, urticaria, fiebre, dolor, fatiga, malestar.

**Sistema Cardiovascular:** Dolor o angina de pecho, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, presión arterial elevada, edema periférico.

**Sistema Endocrino:** Ginecomastia.

**Sistema Gastrointestinal:** Pancreatitis (algunos casos fueron mortales), anorexia, colon irritable, decoloración fecal, candidiasis esofágica, atrofia de la mucosa lingual, estomatitis, hinchazón abdominal, boca seca. Durante el tratamiento con omeprazol, raramente se han notado pólipos en las glándulas fúndicas. Estos pólipos son benignos y parecen ser reversibles cuando el tratamiento se discontinúa.

En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, se han reportado carcinoides gastroduodenales durante el tratamiento a largo plazo con omeprazol. Se considera que este hallazgo es la manifestación de una condición subyacente, la cual se conoce está asociada a dichos tumores.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5441



Group Member



**Sistema Hepático:** Enfermedades hepáticas incluyendo fallo hepático (algunos casos fueron mortales), necrosis hepática (algunos casos fueron mortales), encefalopatía hepática asociada a la insuficiencia hepatocelular, enfermedad colestásica, hepatitis mixta, ictericia y niveles elevados en las pruebas de función hepática [ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina]

**Sistema Metabólico/Nutricional:** Hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, aumento de peso

**Sistema Musculo-esquelético:** Debilidad muscular, mialgia, calambres musculares, dolor articular, dolor de piernas, fracturas óseas

**Sistema Nervioso/Trastornos Psiquiátricos:** Alteraciones para dormir y trastornos psiquiátricos incluyendo depresión, agitación, agresión, alucinaciones, confusión, insomnio, nerviosismo, apatía, somnolencia, ansiedad y anomalías en los sueños; temblores, parestesia; vértigo

**Sistema Respiratorio:** Epistaxis, dolor faríngeo

**Tejido Cutáneo:** Reacciones generalizadas y severas de la piel incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (algunos casos fueron mortales), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme; fotosensibilidad; urticaria; erupción; inflamación de la piel; prurito; petequias; púrpura; alopecia; piel seca; hiperhidrosis

**Sentidos Especiales:** Tinnitus, alteración del gusto

**Trastornos Oculares:** Atrofia óptica, neuropatía óptica isquémica anterior, neuritis óptica, síndrome de ojo seco, irritación ocular, visión borrosa, visión doble

**Sistema Urogenital:** Nefritis intersticial, hematuria, proteinuria, creatinina sérica elevada, piuria microscópica, infección del tracto urinario, glucosuria, frecuencia urinaria, dolor testicular

**Sistema Hematológico:** Agranulocitosis (algunos casos fueron mortales), anemia hematólogica, pancitopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis

### **SOBREDOSIFICACION**

Se han recibido reportes de sobredosis de omeprazol en humanos. Las dosis alcanzaron los 2400 mg (120 veces la dosis clínica usual recomendada). Los síntomas fueron variables, pero incluyeron confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náuseas, vómitos, diaforesis, rubor, dolor de cabeza, sequedad bucal, y otras reacciones adversas similares a las conocidas en la experiencia médica normal. (Ver Reacciones Adversas). Los síntomas fueron transitorios y no se reportó otra manifestación clínica seria cuando se consumió omeprazol solamente. Se desconoce un antídoto específico para la sobredosis de omeprazol. Omeprazol está altamente unido a las proteínas y, por ende, no es fácilmente dializable. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de sostén cardiovascular y respiratorio. Debe considerarse la posibilidad de una ingesta de múltiples fármacos, como con el manejo de cualquier sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

### **CONSERVACION**

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

### **PRESENTACIÓN**

**PROCELAC 10:** Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas con microgránulos de cubierta entérica.

**PROCELAC:** Envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de cubierta entérica, siendo los dos últimos para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado Nro. 44.345.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



5441



Group Member



IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

---

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:



IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | [www.ivax.com.ar](http://www.ivax.com.ar)