

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

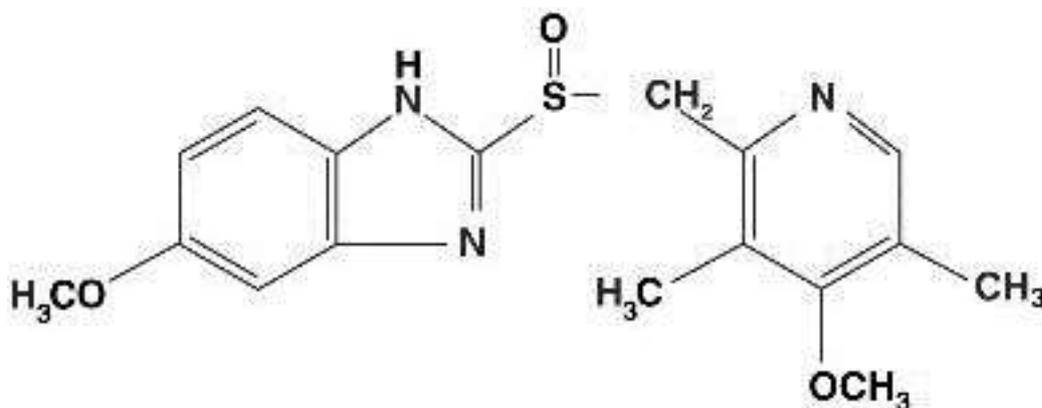
Peso molecular: 345.417 g/mol

Fórmula química: C₁₇H₁₉N₃O₃S

Código ATC: A02BC01

Número CAS: 73590-58-6

Estructura molecular:



CATEGORÍA FARMACOLÓGICA

Inhibidor de la bomba de protones.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación retardada de Proton 20mg contiene:

Omeprazol.....20mg

Excipientes.....c.s.p.

Cada cápsula con pellets entéricos de Proton Forte 40mg contiene:

Omeprazol.....40mg

Excipientes.....c.s.p.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Proton omeprazol 20mg: cápsulas de liberación retardada.

Proton Forte omeprazol 40mg: cápsulas con pellets entéricos.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la úlcera duodenal activa

Omeprazol está indicado para el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal activa en adultos. La mayoría de los pacientes sanan en cuatro semanas. Algunos pacientes pueden requerir cuatro semanas adicionales de terapia.

- Tratamiento de úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori*.

Para reducir el riesgo de recurrencia de úlceras duodenales.

Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de recurrencia de la úlcera duodenal.

Triple terapia

Omeprazol en combinación con claritromicina y amoxicilina, está indicado para el tratamiento de pacientes con *H. pylori*

Infección y enfermedad de úlcera duodenal (activa o hasta 1 año de historial) para erradicar *H. pylori* en adultos.

Doble terapia

Omeprazol en combinación con claritromicina está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por *H. pylori* y enfermedad de úlcera duodenal para erradicar *H. pylori* en adultos.

Entre los pacientes que fracasan en la terapia, la combinación de Omeprazol con claritromicina está más asociada con el desarrollo de resistencia en comparación con la terapia triple. En pacientes que fracasan en la terapia, la prueba de susceptibilidad debe realizarse. Si se demuestra resistencia a la claritromicina o no es posible realizar pruebas de susceptibilidad, debe instituirse una terapia antimicrobiana alternativa.

-Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE)

Omeprazol está indicado para el tratamiento de la acidez estomacal y otros síntomas asociados con la ERGE por hasta 4 semanas en adultos.

-Tratamiento de la esofagitis erosiva (EE) debido a ERGE mediada por ácido

Omeprazol está indicado para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) de EE debido a la ERGE mediada por ácido, que se ha diagnosticado mediante endoscopia en adultos

La eficacia de Omeprazol utilizado durante más de 8 semanas en pacientes con EE no se ha establecido. Si un paciente no responde a 8 semanas de tratamiento, se pueden administrar 4 semanas adicionales de tratamiento. Si hay recurrencia de síntomas de EE o ERGE (por ejemplo, acidez estomacal), se pueden considerar cursos adicionales de 4 a 8 semanas de Omeprazol.

-Tratamiento como mantenimiento de la Esfagitis Erosiva debido a ERGE mediada por ácido.

Omeprazol está indicado para el mantenimiento de la cicatrización de la EE debido a la ERGE mediada por ácido en pacientes adultos.

Los estudios controlados no se extienden más allá de 12 meses.

-Condiciones patológicas hipersecretoras.

Omeprazol está indicado para el tratamiento a largo plazo de afecciones hipersecretoras patológicas (por ejemplo, síndrome de Zollinger-Ellison, adenomas endocrinos múltiples y mastocitosis sistémica) en adultos.

4.2. Dosis y método de administración

Vía de administración: oral

La dosis recomendada varía según la patología a tratar:

Úlcera duodenal activa: 20mg una vez al día por 4 semanas.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: 20mg al día por 4 a 8 semanas.

Tratamiento de mantenimiento de la esofagitis erosiva 20mg una vez al día por 4 a 8 semanas.

Condiciones patológicas hipersecretoras: dosis inicial de 60mg una vez al día. Se ajusta la dosis según se requiera. Dosis mayores a 80mg deben ser administradas en dosis divididas.

Úlceras gástricas: 40mg una vez al día por 4 a 8 semanas.

Úlcera péptica asociada a *H. pylori*: tratamiento dual de 40mg una vez al día de omeprazol y 500mg de claritromicina 3 veces al día durante 14 días.

Terapia triple: omeprazol 20mg una vez al día, junto con 1000mg de amoxicilina y 500mg de claritromicina por 10 días.

No requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos

4.3. Contraindicaciones

- Omeprazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los benzimidazoles sustituidos o a cualquier componente de la formulación.
- Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), incluido Omeprazol, están contraindicados en pacientes que reciben productos que contienen rilpivirina. Ver sección de interacciones.

4.4. Advertencias especiales y precauciones para el empleo

Proton omeprazol 20mg contiene sacarosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, insuficiencia sacarasa-isomaltasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Proton omeprazol 20mg contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes.

En adultos, la respuesta sintomática al tratamiento con Omeprazol no excluye la presencia de neoplasias gástricas. Considere el seguimiento adicional y las pruebas de diagnóstico en pacientes adultos que tienen una respuesta por debajo del nivel óptimo o una recaída sintomática temprana después de completar el tratamiento con un IBP. En pacientes mayores, también considerar una endoscopia.

Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBP apropiada para la afección que se está tratando.

No se recomienda su uso en el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante el periodo de lactancia.

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Antirretrovirales:

El efecto de los IBP sobre los fármacos antirretrovirales es variable. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones no siempre se conocen. La exposición disminuida de algunos medicamentos antirretrovirales (por ejemplo, rilpivirina, atazanavir y nelfinavir) cuando se usa de forma concomitante con omeprazol puede reducir el efecto antiviral. No se recomienda el uso concomitante de rilpivirina con omeprazol.

El aumento de la exposición de otros medicamentos antirretrovirales, como por ejemplo saquinavir, cuando se usa concomitantemente con omeprazol puede aumentar la toxicidad. Debe evitarse el uso concomitante de estos productos.

Warfarina:

Ocurre un aumento del tiempo de INR y protrombina en pacientes que reciben IBP, incluido omeprazol, y la warfarina concomitantemente. Los aumentos en el INR y el tiempo de protrombina pueden llevar a un sangrado anormal e incluso a la muerte. Monitoree el INR y el tiempo de protrombina y ajuste la dosis de warfarina, si es necesario, para mantener el rango INR objetivo.

Metotrexato:

El uso concomitante de omeprazol con metotrexato (principalmente en dosis altas) puede elevar y prolongar las concentraciones séricas de metotrexato y / o su metabolito hidroximetotrexato, posiblemente llevando a toxicidades por metotrexato. Una retirada temporal de Omeprazol puede considerarse en algunos pacientes que reciben altas dosis de metotrexato.

Clopidogrel:

El uso concomitante de omeprazol 80 mg da como resultado concentraciones plasmáticas reducidas del metabolito activo de clopidogrel y una reducción en la inhibición plaquetaria. No hay estudios de combinación adecuados de una dosis más baja de omeprazol o una dosis más alta de clopidogrel en comparación con la dosis aprobada de clopidogrel. Evite el uso concomitante con Omeprazol. Considere el uso de una terapia antiplaquetaria alternativa.

Citalopram:

El aumento de la exposición a citalopram que conduce a un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT. Limite la dosis de citalopram a un máximo de 20 mg por día.

Cilostazol

Ocurre un aumento de la exposición de uno de los metabolitos activos del cilostazol (3,4-dihidro-cilostazol) tras el uso concomitante de omeprazol. Reduzca la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

Fenitoína:

Riesgo potencial para una mayor exposición de fenitoína. Se debe monitorizar las concentraciones séricas de fenitoína. Puede ser necesario ajustar la dosis para mantener concentraciones terapéuticas del fármaco.

Diazepam:

Se Aumenta la exposición a diazepam, se debe monitorizar la paciente por aumento de sedación y reducir la dosis de diazepam según se requiera.

Digoxina:

Riesgo potencial del aumento de exposición de digoxina. Se debe monitorizar las concentraciones de Digoxina. El ajuste de dosis puede ser requerido para mantener la dosis terapéutica.

Medicamentos que dependen del pH gástrico para su absorción (por ejemplo sales de hierro, erlotinib, dasatinib, nilotinib, micofenolato mofetilo, ketoconazol e itraconazol):

Omeprazol puede reducir la absorción de otros medicamentos debido a su efecto reductor de la acidez gástrica. En pacientes sanos y trasplantados que han recibido micofenolato de mofetilo co-administrado con omeprazol se ha reportado una reducción de la exposición del metabolito activo el ácido micofenólico, posiblemente debido al aumento en la solubilidad de micofenolato producto del incremento del pH gástrico. La relevancia clínica en la reducción de la exposición de micofenolato no ha sido establecida en cuanto al rechazo de órganos por sujetos trasplantados que reciben Omeprazol y micofenolato. Omeprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que reciben micofenolato.

Tacrolimus:

Riesgo potencial de aumento de exposición a tacrolimos, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermedios o pobres del CYP2C19. Debe monitorizarse la concentración sanguínea de tacrolimus. Debe ajustarse la dosis según se requiera para mantener dosis terapéuticas.

Interacciones con pruebas de diagnóstico para tumores neuroendocrinos:

Los niveles séricos de cromogranina A (CgA) aumentan de forma secundaria a la disminución de la acidez gástrica inducida por fármacos. El aumento del nivel de CgA puede causar resultados falsos positivos en las investigaciones de diagnóstico de tumores neuroendocrinos. Los proveedores de atención médica deben suspender temporalmente el tratamiento con PRILOSEC al menos 14 días antes de evaluar los niveles de CgA y considerar repetir la prueba si los niveles iniciales de CgA son altos. Si se realizan pruebas en serie (por ejemplo, para monitoreo), se debe usar el mismo laboratorio comercial para las pruebas, ya que los rangos de referencia entre las pruebas pueden variar.

4.6. Embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados con Omeprazol en mujeres embarazadas. Los datos epidemiológicos disponibles no demuestran un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes u otros resultados adversos en el embarazo con el uso de omeprazol durante el primer trimestre. Los estudios de reproducción en ratas y conejos dieron como resultado una letalidad embrionaria dependiente de la dosis de omeprazol que fueron aproximadamente de 3,4 a 34 veces una dosis oral de 40 mg en humanos (basada en un área de superficie corporal para una persona de 60 kg).

No se observó teratogenicidad en estudios de reproducción en animales con la administración oral de esomeprazol magnésico (un enantiómero de omeprazol) en ratas y conejos durante la organogénesis con dosis aproximadamente 68 veces y 42 veces, respectivamente, una dosis oral humana de 40 mg de esomeprazol o 40 mg de omeprazol (basado en el área de la superficie del cuerpo para una persona de 60 kg). Se observaron cambios en la morfología ósea en las crías de ratas que se administraron durante la mayor parte del embarazo y la lactancia en dosis iguales o superiores a aproximadamente 34 veces una dosis oral humana de 40 mg de esomeprazol o 40 mg

de omeprazol. Cuando la administración materna se limitó a la gestación solamente, no hubo efectos sobre la morfología del hueso.

Se desconocen los riesgos de fondo estimados de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., El riesgo de fondo estimado en defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y 15% a 20%, respectivamente.

Los datos limitados sugieren que el omeprazol puede estar presente en la leche materna. No hay datos clínicos sobre los efectos del omeprazol en el lactante amamantado o en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de Omeprazol de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por Omeprazol o por la afección materna subyacente.

4.7. Pacientes geriátricos:

El omeprazol se administró a más de 2000 personas mayores (≥ 65 años de edad) en ensayos clínicos en Estados Unidos y Europa. No hubo diferencias en la seguridad y la eficacia entre los sujetos ancianos y jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en la respuesta entre los sujetos ancianos y jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la tasa de eliminación disminuyó algo en los ancianos y que la biodisponibilidad aumentó. El aclaramiento plasmático de omeprazol fue de 250 ml / min (aproximadamente la mitad de los voluntarios jóvenes) y su plasma

La vida media promediaba una hora, aproximadamente el doble que la de los jóvenes voluntarios sanos. Sin embargo, no es necesario un ajuste de dosis en los ancianos.

4.8. Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinaria

No es probable que Omeprazol afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Pueden aparecer reacciones adversas a medicamentos tales como mareo y alteraciones visuales. Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas.

4.9. Reacciones adversas

Nefritis intersticial aguda.

Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes que toman IBP, incluido Omeprazol. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con IBP y generalmente se atribuye a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Suspenda Omeprazol si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Los estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con IBP como Omeprazol puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse para la diarrea que no mejora

Riesgo de fracturas

Varios estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, la muñeca o la columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en los pacientes que recibieron dosis altas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia de IBP a largo

plazo (un año o más). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBP apropiada para la afección que se está tratando.

Lupus eritematoso cutáneo y sistémico

Se han notificado casos de lupus eritematoso cutáneo (CLE) y lupus eritematoso sistémico (LES) en pacientes que toman IBP, incluido omeprazol. Estos eventos han ocurrido como un nuevo inicio y una exacerbación de la enfermedad autoinmune existente. La mayoría de los casos de lupus eritematoso-inducidos por IBP fueron CLE.

La forma más común de CLE reportada en pacientes tratados con IBP fue la CLE subaguda (SCLE) y se produjo dentro de semanas o años después de la terapia con medicamentos continuos en pacientes que iban desde bebés hasta ancianos. En general, se observaron hallazgos histológicos sin afectación orgánica.

El lupus eritematoso sistémico (LES) se reporta con menos frecuencia que el CLE en pacientes que reciben IBP.

El inicio del LES generalmente se presenta dentro de los días o años después de iniciar el tratamiento principalmente en pacientes que van desde adultos jóvenes hasta ancianos. La mayoría de los pacientes presentaron exantema; sin embargo, también se reportaron artralgias y citopenia.

Evite la administración de IBP durante más tiempo de lo indicado médicamente. Si se observan signos o síntomas compatibles con CLE o SLE en pacientes que reciben Omeprazol, suspenda el medicamento y remita al paciente al especialista apropiado para su evaluación. La mayoría de los pacientes mejoran con la interrupción del IBP solo en 4 a 12 semanas. Las pruebas serológicas (por ejemplo, ANA) pueden ser positivas y los resultados serológicos elevados pueden tardar más en resolverse que las manifestaciones clínicas.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B-12)

El tratamiento diario con cualquier medicamento supresor de ácido durante un largo período de tiempo (por ejemplo, más de 3 años) puede provocar una malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipo o aclorhidria. Informes poco frecuentes de deficiencia de cianocobalamina que se producen con terapia supresora de ácido han sido reportados en la literatura. Se debe considerar este diagnóstico si se observan síntomas clínicos compatibles con la deficiencia de cianocobalamina en pacientes tratados con Omeprazol

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia, sintomática y asintomática, se ha notificado raramente en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses, en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento. Los eventos adversos graves incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo de magnesio y la interrupción de la terapia con IBP. Para los pacientes que se espera que reciban un tratamiento prolongado o que tomen IBP con medicamentos como la digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP periódicamente.

Interacción con la hierba de San Juan o la rifampicina

Los medicamentos que inducen CYP2C19 o CYP3A4 (como la hierba de San Juan o la rifampicina) pueden disminuir sustancialmente el omeprazol concentraciones [ver Interacciones de drogas (7)]. Evite el uso concomitante de PRILOSEC con la hierba de San Juan o la rifampicina.

Pólipos de glándula fundamental

El uso de PPI se asocia con un mayor riesgo de pólipos de glándula fúndica que aumenta con el uso a largo plazo, especialmente después de un año. La mayoría de los usuarios de IBP que desarrollaron pólipos de glándula fúndica eran asintomáticos y los pólipos de glándula fúndica se identificaron incidentalmente en la endoscopia. Use la duración más corta de la terapia con IBP apropiada para la afección que se está tratando.

4.10. Sobredosis

Se han recibido informes de sobredosis con omeprazol en humanos. Las dosis oscilaron hasta 2400 mg (120 veces la dosis clínica recomendada habitual). Las manifestaciones fueron variables, pero incluyeron confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náuseas, vómitos, diaforesis, enrojecimiento, cefalea, sequedad de boca y otras reacciones adversas similares a las observadas en la experiencia clínica normal. Los síntomas fueron transitorios y no se informaron resultados clínicos graves cuando se tomó Omeprazol solo. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de omeprazol. El omeprazol está fuertemente unido a proteínas y, por lo tanto, no es fácilmente dializable. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la bomba de protones.
Código ATC: A02BC01.

Mecanismo de acción

El omeprazol pertenece a una clase de compuestos antisecretores, los benzoimidazoles sustituidos, que suprimen la secreción de ácido gástrico por inhibición específica del sistema enzimático $H^+ / K^+ ATPasa$ en la superficie secretora de la célula parietal gástrica. Debido a que este sistema enzimático se considera como la bomba de ácido (protón) dentro de la mucosa gástrica, el omeprazol se ha caracterizado como un inhibidor de la bomba de ácido gástrico, ya que bloquea el paso final de la producción de ácido. Este efecto está relacionado con la dosis y conduce a la inhibición de la secreción de ácido tanto basal como estimulada, independientemente del estímulo.

El omeprazol es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima $H^+-K^+-ATPasa$, la bomba de protones. 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 explicarse por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

Efecto sobre la secreción ácida gástrica

La dosificación oral con omeprazol una vez al día produce una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica diurna y nocturna, consiguiéndose un efecto máximo en los 4 primeros días de tratamiento.

En pacientes con úlcera duodenal se mantiene a partir de este momento un descenso medio de la acidez intragástrica de 24 horas con 20 mg de omeprazol de, al menos un 80% con una reducción media de la excreción media ácida máxima tras la estimulación con entagastina

de alrededor del 70% a las 24 horas de la administración.

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

Como consecuencia de la menor secreción ácida y de la acidez intragástrica, el omeprazol reduce/ normaliza, de forma dosis dependiente, la exposición ácida del esófago en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. 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 antibióticos va asociada a tasas elevadas de cicatrización y una remisión prolongada de las úlceras pépticas.

Se han realizado pruebas con las terapias duales y se ha visto que son menos efectivas que las terapias triples. Sin embargo, se podrían tener en consideración en aquellos casos en los que una hipersensibilidad conocida imposibilite el uso de una terapia triple.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:

Durante el tratamiento a largo plazo, se ha registrado 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 parece que es reversible.

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluido los inhibidores de la bomba de protones, determina el aumento del número de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con fármacos reductores de la acidez puede conducir a un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales como Salmonella y Campylobacter y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por Clostridium difficile.

Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción es rápida, con concentraciones plasmáticas máximas de omeprazol que se producen dentro de las 0.5 a 3.5 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas de omeprazol y

AUC son aproximadamente proporcionales a dosis de hasta 40 mg, pero debido a un efecto de primer paso saturable, se produce una respuesta mayor que la lineal en la concentración plasmática máxima y el AUC con dosis superiores a 40 mg. La biodisponibilidad absoluta (en comparación con la administración intravenosa) es aproximadamente del 30 al 40% en dosis de 20 a 40 mg, debido en gran parte al metabolismo presistémico. En sujetos sanos, la vida media plasmática es de 0,5 a 1 hora, y el aclaramiento corporal total es de 500 a 600 ml / min.

La biodisponibilidad de omeprazol aumenta ligeramente con la administración repetida de cápsulas de liberación retardada de Omeprazol. La exposición sistémica (C_{max} y AUC) es similar cuando se administra una cápsula de 40 mg de Omeprazol con y sin compota de manzana. Sin embargo, la administración de una cápsula de 20 mg de Omeprazol con compota de manzana, da como resultado una reducción media del 25% en la C_{max} sin un cambio significativo en el AUC en comparación con la administración sin compota de manzana. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Distribución

La unión a proteínas es de aproximadamente el 95%.

Eliminación

Metabolismo

El omeprazol se metaboliza ampliamente por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende de la expresión polimórfica de CYP2C19, responsable de la formación de hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la Formación de omeprazol sulfona.

Excreción

Después de la administración oral de una sola dosis de una solución tamponada de omeprazol, se excreta poca o ninguna droga inalterada en la orina. La mayoría de la dosis (aproximadamente el 77%) se eliminó en la orina como al menos seis metabolitos. Dos fueron identificados como hidroxioimeprazol y el correspondiente ácido carboxílico. El resto de la dosis fue recuperable en heces. Esto implica una excreción biliar significativa de los metabolitos de omeprazol. Se han identificado tres metabolitos en el plasma: los derivados de sulfuro y sulfona de omeprazol e hidroxioimeprazol. Estos metabolitos tienen muy poca o ninguna actividad antisecretora.

5.2.1 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En dos estudios de carcinogenicidad de 24 meses en ratas, omeprazol en dosis diarias de 1.7, 3.4, 13.8, 44.0 y 140.8 mg / kg / día (alrededor de 0.4 a 34 veces una dosis humana de 40 mg / día, expresada en una superficie corporal) base del área) produjo carcinoides de células ECL gástricas de forma relacionada con la dosis en ratas macho y hembra; la incidencia de este efecto fue notablemente mayor en las ratas hembras, que tenían niveles más altos de omeprazol en la sangre. Los carcinoides gástricos rara vez se producen en la rata no tratada. Además, la hiperplasia de células ECL estaba presente en todos los grupos tratados de ambos sexos. En uno de estos estudios, las ratas hembras fueron tratado con 13,8 mg de omeprazol / kg / día (aproximadamente 3.4 veces una dosis humana de 40 mg / día, según el área de la superficie corporal) durante un año, y luego siguió durante un año adicional sin el medicamento. No se observaron carcinoides en estas ratas. Se observó un aumento de la incidencia de hiperplasia de células ECL relacionada con el tratamiento al final de un año (94% tratados frente a 10% de los controles). En el segundo año, la diferencia entre ratas tratadas y de control fue mucho menor (46% frente a 26%), pero aún mostró

más hiperplasia en el grupo tratado. Se observó adenocarcinoma gástrico en una rata (2%). No se observó un tumor similar en ratas macho o hembra tratadas durante dos años. Para esta cepa de rata, no se ha observado históricamente un tumor similar, pero es difícil interpretar un hallazgo que involucre solo un tumor. En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas Sprague-Dawley, se utilizaron astrocitomas cerebrales. encontrado en un pequeño número de hombres que recibieron omeprazol a niveles de dosis de 0,4, 2 y 16 mg / kg / día (alrededor de 0,1 a 3,9 veces la dosis humana de 40 mg / día, según el área de superficie corporal). No se observaron astrocitomas en ratas hembras en este estudio. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas Sprague-Dawley, no se encontraron astrocitomas en machos ni hembras en la dosis alta de 140.8 mg / kg / día (aproximadamente 34 veces la dosis humana de 40 mg / día en base al área de superficie corporal). Un estudio de carcinogenicidad en ratones de 78 semanas de omeprazol no mostró aumento en la aparición de tumores, pero el estudio no fue concluyente.

El estudio de carcinogenicidad de ratones transgénicos p53 (+/-) de 26 semanas no fue positivo.

El omeprazol fue positivo para los efectos clastogénicos en un ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro, en una de dos pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en un ensayo in vivo de aberración cromosómica de células de médula ósea. Omeprazol fue negativo en la prueba de Ames in vitro, en un ensayo de mutación de células de linfoma de ratón in vitro y en un ensayo de daño de ADN de hígado de rata in vivo.

Se encontró que el omeprazol en dosis orales de hasta 138 mg / kg / día en ratas (aproximadamente 34 veces una dosis oral de 40 mg en una base de superficie corporal) no tiene efecto sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo.

En los estudios de carcinogenicidad de 24 meses en ratas, se observó un aumento significativo relacionado con la dosis en los tumores carcinoides gástricos y la hiperplasia de células ECL en animales tanto machos como hembras [consulte Advertencias y precauciones (5)]. Los tumores carcinoides tienen

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

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Incompatibilidades

No procede.

6.2. Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C

6.3. Instrucciones para el uso y manipulación

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

7. REFERENCIAS

- Sweetman S. C. Martindale: The Complete Drug Reference. 36a ed. Gran Bretaña: Pharmaceutical Press; 2009. Pp 887-890
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Consultada en línea el 24-05-2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68863/FT_68863.html.pdf
- Food and Drugs Administration. Consultada el 25-05-2019: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022056s022lbl.pdf