

KLOMEPRAX

OMEPRAZOL

Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Argentina

PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS:

KLOMEPRAX

10 mg Cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Omeprazol 10 mg.

Excipientes: Manitol polvo, sucrosa grado farmacéutico, fosfato hidrógeno disódico, carbonato de calcio, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero tipo C de ácido metacrílico, dietiltalato, dióxido de titanio, talco, agua purificada c.s.

KLOMEPRAX

20 mg Cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Omeprazol 20 mg.

Excipientes: Manitol polvo, sucrosa grado farmacéutico, fosfato hidrógeno disódico, carbonato de calcio, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero tipo C de ácido metacrílico, dietiltalato, dióxido de titanio, talco, agua purificada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la bomba de protones gástrica.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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

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

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

FARMACOCINÉTICA:

La absorción es rápida, las concentraciones plasmáticas pico ocurren entre 0,5 a 3,5 horas después de la administración de la cápsula. Hasta los 40 mg, las concentraciones plasmáticas y las áreas bajo las curvas de concentración plasmática en función del tiempo, son aproximadamente proporcionales a las dosis, pero a dosis mayores, un efecto de primer paso saturable hace que la respuesta en concentración plasmática y área bajo la curva sea mayor que si la relación dosis-respuesta se mantuviese lineal.

La biodisponibilidad absoluta (de las cápsulas comparadas con la administración I.V.) es aproximadamente del 30% al 40% para dosis de 20 a 40 mg, debido en gran parte al metabolismo presistémico.

En individuos sanos, la vida media es de 0,5 a 1 hora, y el clearance total es de 500 a 600 ml/min. La unión a proteínas es aproximadamente del 95%.

La biodisponibilidad del omeprazol aumenta levemente luego de administraciones repetidas.

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

La mayor parte de la dosis (77%) es eliminada en la orina formando parte, como mínimo de 6

metabolitos distintos. Dos fueron identificados como hidroxioimeprazol y el correspondiente ácido carboxílico. El remanente de la dosis se recupera en las heces, lo que implica una excreción biliar significativa de los metabolitos del omeprazol. Se han identificado tres metabolitos en plasma, la sulfida y la sulfona del omeprazol, y el hidroxioimeprazol. Estos metabolitos tienen escasa o nula actividad antisecretoria.

En pacientes con enfermedad hepática crónica la biodisponibilidad se incrementó hasta alcanzar aproximadamente un 100% comparado con la administración endovenosa, lo cual refleja la disminución del efecto de primer paso hepático. La vida media plasmática de la droga se extendió a 3 hs (en individuos sanos es de 0,5 a 1 h), y el clearance disminuyó a 70,0 ml/min en comparación con los 500 a 600 ml/min de un individuo sano.

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

La tasa de eliminación del omeprazol está algo disminuida en los ancianos, y la biodisponibilidad aumenta. En este grupo de individuos asiáticos comparados con individuos caucásicos, por lo tanto se recomienda un ajuste de la dosis, particularmente para los tratamientos sostenidos de cura de esofagitis erosiva, tanto en individuos con función hepática afectada como para individuos asiáticos.

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

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

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

INDICACIONES:

• Úlcera duodenal: se indica Klomeprax para el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal activa.

La mayor parte de los pacientes se curan en cuatro semanas, otros pacientes pueden requerir cuatro semanas adicionales de tratamiento.

• Erradicación del *H. Pylori*: Klomeprax, combinado con claritromicina está indicado para la erradicación del *H. Pylori*. Se ha comprobado que la erradicación del *H. Pylori* disminuye el riesgo de recurrencia de la úlcera duodenal.

En aquellos pacientes que no respondan a la terapia con claritromicina debería practicarse un test de sensibilidad, si se detecta resistencia a la claritromicina o no es posible la realización de un test de sensibilidad debe instaurarse una terapia antimicrobiana alternativa.

• Úlcera gástrica: se indica Klomeprax para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) de la úlcera gástrica activa benigna.

• Tratamiento del síndrome de reflujo gastroesofágico: Klomeprax se indica en el tratamiento de los síntomas del síndrome de reflujo gastroesofágico.

• Esofagitis erosiva: se indica Klomeprax para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) de la esofagitis erosiva que ha sido diagnosticada por endoscopia. No se ha establecido la eficacia del omeprazol en el tratamiento de estos pacientes por períodos mayores a 8 semanas, puede ser una buena aproximación, ceder a otras 4 semanas de tratamiento. Si hay recurrencia de síntomas de esofagitis erosiva o de reflujo gastroesofágico, pueden considerarse otras 4 a 8 semanas de tratamiento.

• Mantenimiento de la cura de la esofagitis erosiva: Klomeprax se indica con este fin. No existen estudios controlados de más de 12 meses de duración.

• Condiciones patológicas hipersecretoras: se indica Klomeprax para el tratamiento a largo plazo en condiciones patológicas hipersecretoras (síndrome de Zollinger – Ellison, adenomas endócrinos múltiples y mastocitosis sistémica).

POSOLOGÍA:

• Úlcera duodenal evolutiva: Se recomienda una dosis diaria de 20 mg, durante 4 semanas.

• Úlcera gástrica evolutiva: Se recomienda una dosis diaria de 20 mg, durante 6 semanas.

• Esofagitis por reflujo gastroesofágico: se recomienda una dosis diaria de 20 mg, durante cuatro semanas. En función a los resultados obtenidos con la endoscopia, puede suministrarse un segundo período con idéntica posología.

• Tratamiento de mantenimiento de úlceras duodenales y esofágicas por reflujo gastroesofágico: Se recomienda una dosis diaria de 20 mg.

• Síndrome de Zollinger – Ellison: se recomienda una dosis diaria inicial de 60 mg, la dosis deberá ser ajustada en forma individual, durante el tratamiento.

En el caso que se deban administrar dosis diarias mayores a los 80 mg, se recomienda la administración en dos veces por separado.

No se requiere ajuste de dosis para pacientes anéuricos, con función renal o hepática impedida (en tratamientos a largo plazo, ver FARMACOCINÉTICA).

• Erradicación del *H. Pylori*: en caso de úlcera gastroduodenal son recomendados los siguientes esquemas posológicos:

- Una cápsula de Klomeprax 20 mg por la mañana junto con 500 mg de claritromicina y 1000 mg de amoxicilina, durante 7 días; o bien:

- Una cápsula de Klomeprax 20 mg por la mañana junto con 500 mg de claritromicina y 500 mg de metronidazol o tinidazol, durante 7 días.

No existe experiencia en la administración en los niños.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad conocida a algún componente de la formulación.

PRECAUCIONES:

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

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

Información para el paciente: Deben tenerse en cuenta las indicaciones acerca de cuándo y cómo tomar las cápsulas de Klomeprax detalladas en el ítem POSOLOGÍA.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

El omeprazol puede retardar la eliminación de diazepam, warfarina y fenitoína, drogas que son metabolizadas por oxidación hepática. A pesar de que no se han encontrado interacciones con la teofilina o el propranolol en individuos normales, han habido reportes clínicos de interacciones con otras drogas metabolizadas por el citocromo P450, (ciclosporina, disulfiram, benzodiazepinas). Deberían monitorearse los pacientes que están recibiendo Klomeprax junto con las drogas mencionadas, y si es necesario debería procederse a un ajuste de dosis. Por su inhibición profunda y duradera de la secreción ácida gástrica, el omeprazol puede interferir en la absorción de drogas cuya biodisponibilidad depende críticamente del pH gástrico (ketoconazol, ésteres de la ampicilina y sales de hierro).

Terapia combinada con claritromicina:

Esta terapia puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de omeprazol, claritromicina y su metabolito (ver FARMACOCINÉTICA). Se contraindica la administración conjunta de claritromicina y cisapride, pimizide o terfenadina.

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DISMINUCIÓN DE LA FERTILIDAD:

En dos estudios de carcinogénesis de 24 meses en ratas, dosis diarias de omeprazol de 1.7, 3.4, 13.8, 44.0 y 140.8 mg/Kg (aproximadamente 4 a 352 veces la dosis diaria humana de 20 mg para un paciente de 50 Kg), produjeron carcinoides en células tipo enterocromafines gástricas, en forma dosis-dependiente tanto en machos como en hembras, aunque la incidencia fue mucho mayor en

hembras, cuyos niveles plasmáticos de omeprazol eran también mayores. El carcinoma gástrico raramente ocurre en la rata no tratada, y además, la hiperplasia de estas células se observó en todos los grupos tratados de ambos sexos. En uno de estos estudios se trató a ratas hembras con 13.8 mg / kg / día de omeprazol (aproximadamente 35 veces la dosis humana) por un año, luego se siguió el estudio por otro año durante el cual no se suministró droga a este grupo. No se detectaron carcinoides en este grupo de ratas. Se observó mayor porcentaje de incidencia al final del primer año de tratamiento (94 % vs. 10 % en el grupo – control), en el segundo año de tratamiento, la diferencia entre tratadas y control fue mucho menor (46 % vs. 26 %), pero siguió observándose mayor incidencia en el grupo tratado. Se observó un tumor primario maligno inusual en una rata (2 %), pero ningún tumor similar se observó en ratas macho o hembras tratadas por dos años.

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

Se han obtenido especímenes de biopsia gástrica humana de más de 3000 pacientes tratados con omeprazol en los ensayos clínicos a largo plazo. La incidencia de hiperplasia de células tipo enterocromafines gástricas, aumentaba en el tiempo, sin embargo no se encontraron casos de carcinoides, displasias o neoplasias de estas células.

No se ha observado mutagenicidad para el omeprazol en el test *in vitro* de Ames con *Salmonella typhimurium*, un ensayo *in vitro* con células de linfoma de ratón, ni en un ensayo *in vivo* de daño de DNA de hígado de rata. Un test de micronúcleos de ratón, a dosis de 625 hasta 6250 veces la dosis humana, dio un resultado en el límite, tal como lo hizo un test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea. Un segundo test de micronúcleos de ratón, a dosis de 2000 veces la dosis humana, pero con distinto tiempo de muestreo dio resultados negativos.

En un test de fertilidad en ratas y de performance general de la reproducción, el omeprazol en dosis de 13.8 a 138.0 mg / Kg / día (aproximadamente 35 a 345 veces la dosis humana), no fue tóxico o deletéreo para la performance reproductiva de animales.

EMBARAZO Y TERATOGENICIDAD:

(Categoría C):

Se han realizado estudios de reproducción en ratas preñadas con dosis de hasta 138.0 mg / Kg / día (aproximadamente 345 veces la dosis humana), y en conejas preñadas con dosis de 69 mg / Kg / día (aproximadamente 172 veces la dosis humana), y no se han obtenido evidencias de teratogenicidad para el omeprazol. En conejos, una dosis de 6.9 a 69.1 mg / Kg / día (aproximadamente 17 a 172 veces la dosis humana), produjo aumentos dosis - dependientes en la letalidad embrional, resorción fetal e interrupción del embarazo. En ratas se observó toxicidad embrio - fetal dosis - dependiente y toxicidad en el desarrollo postnatal, en nacimientos resultantes de padres tratados con omeprazol en dosis de 13.8 a 138.0 mg / Kg / día (aproximadamente 35 a 345 veces la dosis humana). No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Ha habido reportes esporádicos de anomalías congénitas en bebés nacidos de madres que habían recibido omeprazol durante el embarazo. El omeprazol sólo debería usarse durante el embarazo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto.

En caso de uso conjunto con la claritromicina, consultar este ítem y el de ADVERTENCIAS en el correspondiente prospecto.

LACTANCIA:

Se desconoce si el omeprazol se excreta en leche materna humana. En ratas la administración de omeprazol durante la gestación y lactancia en dosis de 13.8 a 138.0 mg / Kg / día (aproximadamente 35 a 345 veces la dosis humana) resultó en una ganancia de peso disminuida en las crías. Dado que muchas drogas se excretan en leche humana, dado el potencial riesgo de la acción del omeprazol sobre los lactantes, y dado el potencial carcinogénico demostrado en estudios de carcinogénesis en ratas, debe decidirse entre discontinuar la droga o discontinuar el amamantamiento, considerando para esto, la importancia del uso de la droga para la madre.

USO PEDIÁTRICO: La seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida.

EFFECTOS COLATERALES:

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

tratamiento, usualmente en una a dos semanas luego de discontinuar la terapia.

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

Las siguientes reacciones fueron reportadas durante los ensayos clínicos con menor frecuencia (menores al 1 %), o fueron reportadas durante el periodo de farmacovigilancia de la droga, y en algunos casos no se ha demostrado una relación clara de causalidad:

Generales: fiebre, dolor, fatiga, malestar, dolor de espalda.

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

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

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

Metabólicas/Nutricionales: Hiponatremia, hipoglucemia, aumento de peso.

Musculoesqueléticas: Calambres musculares, mialgia, debilidad muscular, dolor articular, dolor en las piernas.

Sistema nervioso/Psiquiátricas: Alteraciones psiquiátricas incluyendo: depresión, agresión, alucinaciones, confusión, insomnio, nerviosismo, temblores, apatía, somnolencia, ansiedad, anomalías en los sueños, vértigo, parestesia, disestesia hemifacial.

Respiratorias: epistaxis y dolor faríngeo.

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

Sentidos: tinnitus, alteración del gusto.

Urogenitales: Nefritis intersticial, infecciones del tracto urinario, piuria microscópica, modificación de la frecuencia urinaria, elevación de la creatinina sérica, proteinuria, hematuria, glucosuria, dolor testicular, ginecomastia.

Sistema hematológico: en raras instancias, pancitopenia, agranulocitosis (en algunos casos fatal), neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucocitosis y anemia hemolítica.

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

Terapia combinada con claritromicina:

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han recibido escasos reportes de sobredosificación de omeprazol, en dosis que variaban de 320 mg a 900 mg (entre 16 a 45 veces la dosis recomendada en el humano). Las manifestaciones son variables incluyendo, confusión, adormecimiento, visión borrosa, taquicardia, náuseas, diaforesis,

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación u otra emergencia comunicarse con los siguientes centros:

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

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

Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES:

Klomeprax (10 mg. Cápsulas)

Envases con 14, 28, 30, 84, 1000 y 1400 cápsulas, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Klomeprax (20 mg. Cápsulas)

Envases con 14, 28, 30, 84, 1000 y 1400 cápsulas, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48.514

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Fecha de última revisión: 02/2000



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