

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Omeprazol Mylan Pharmaceuticals 10 mg cápsulas duras gastroresistentes
Omeprazol Mylan Pharmaceuticals 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG
Omeprazol Mylan Pharmaceuticals 40 mg cápsulas duras gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 10 mg de omeprazol.
Cada cápsula dura gastroresistente contiene 20 mg de omeprazol.
Cada cápsula dura gastroresistente contiene 40 mg de omeprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura gastroresistente de 10 mg contiene 16,9 mg de sacarosa.
Cada cápsula dura gastroresistente de 20 mg contiene 33,8 mg de sacarosa.
Cada cápsula dura gastroresistente de 40 mg contiene 67,5 mg de sacarosa.

Cada cápsula dura gastroresistente de 40 mg contiene 0,0102 mg de Amarillo anaranjado S (E110) y 0,0249 mg de rojo de Allura (E129).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastroresistentes.

Cápsula 10 mg: cápsula con tapa de color rosa claro opaca y cuerpo de color blanco opaco, cápsula de cubierta dura de gelatina llena de pellets de color blanco a casi blanco. La cápsula está axialmente marcada con 'MYLAN' sobre 'OM10' en tinta negra en la tapa y en el cuerpo.

Cápsula 20 mg: cápsula con tapa de color rosa oscuro opaca y cuerpo de color blanco opaco, cápsula de cubierta dura de gelatina llena de pellets de color blanco a casi blanco. La cápsula está axialmente marcada con 'MYLAN' sobre 'OM20' en tinta negra en la tapa y en el cuerpo.

Cápsula 40 mg: cápsula con tapa y cuerpo de color rosa oscuro opacos, cápsula de cubierta dura de gelatina llena de pellets de color blanco a casi blanco. La cápsula está axialmente marcada con 'MYLAN' sobre 'OM40' en tinta negra en la tapa y en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Omeprazol está indicado en adultos y niños mayores de 1 año y ≥ 10 kg.
Las cápsulas duras gastroresistentes de omeprazol se indican para:

Adultos:

- Tratamiento de la úlcera duodenal.

- Prevención de recidivas de úlcera duodenal.
- Tratamiento de úlcera gástrica.
- Prevención de recidivas de úlcera gástrica.
- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con antibióticos adecuados en pacientes con úlcera péptica.
- Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica relacionadas con el tratamiento con AINEs.
- Prevención de la úlcera duodenal y gástrica relacionadas con el tratamiento con AINEs en pacientes con riesgo.
- Tratamiento de esofagitis por reflujo.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con esofagitis por reflujo curada para evitar recaídas.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

Población pediátrica:

Niños mayores de 1 año y ≥ 10 Kg

- Tratamiento de esofagitis por reflujo.
- Tratamiento sintomático del ardor y de la regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Niños y adolescentes mayores de 4 años

- En combinación con antibióticos en el tratamiento de la úlcera duodenal causada por *H. pylori*.

4.2. Posología y forma de administración

Posología en adultos

Tratamiento de úlcera duodenal

La dosis recomendada en pacientes con úlcera duodenal activa es de 20 mg de Omeprazol una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación tiene lugar en dos semanas. Para aquellos pacientes que no se han curado por completo después del curso inicial, la curación ocurre generalmente durante un período de tratamiento de dos semanas adicionales. En los pacientes con poca respuesta al tratamiento de la úlcera duodenal se recomienda omeprazol 40 mg una vez al día y la curación se alcanza generalmente a las cuatro semanas.

Prevención de recidivas de úlcera duodenal

Para la prevención de la recidiva de la úlcera duodenal en pacientes *H. pylori* negativos o cuando la erradicación de *H. pylori* no es posible, la dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día. En algunos pacientes, una dosis diaria de 10 mg puede ser suficiente. En caso de fracaso de la terapia, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg.

Tratamiento de úlcera gástrica

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en cuatro semanas. Para aquellos pacientes que no se han curado por completo después del tratamiento inicial, la curación ocurre generalmente durante un periodo de tratamiento de cuatro semanas más. En los pacientes con poca respuesta al tratamiento de la úlcera gástrica se recomienda omeprazol 40 mg una vez al día y la curación se consigue normalmente en ocho semanas.

Prevención de recidivas de úlcera gástrica

Para la prevención de la recidiva de la úlcera gástrica en pacientes con respuesta pobre la dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día. Si es necesario la dosis puede incrementarse a 40 mg de omeprazol una vez al día.

*Erradicación de *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica*

Para la erradicación de *H. pylori*, la selección de antibióticos debe considerar la tolerancia individual del paciente a medicamentos, y debe llevarse a cabo de acuerdo con los patrones de resistencia nacional, regional y local y las pautas de tratamiento.

- Omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1000 mg, cada una dos veces al día durante 1 semana o:
- Omeprazol 20 mg + claritromicina 250 mg (o bien 500 mg) + metronidazol 400 mg (o 500 mg o tinidazol 500 mg) cada una dos veces al día durante una semana o:
- Omeprazol 40 mg una vez al día con amoxicilina 500 mg + metronidazol 400 mg (o 500 mg o tinidazol 500 mg) ambos tres veces al día durante una semana.

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

Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales relacionadas con el tratamiento con AINEs

Para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales relacionadas con el tratamiento con AINEs, la dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en cuatro semanas. Para aquellos pacientes que no se han curado por completo después del curso inicial, la curación ocurre generalmente durante un periodo de tratamiento de cuatro semanas más.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales relacionadas con el tratamiento con AINEs en pacientes de riesgo

Para la prevención de úlceras gástricas y úlceras duodenales relacionadas con el tratamiento con AINEs en pacientes de riesgo (edad > 60 años, antecedentes de úlceras gástricas y duodenales, antecedentes de hemorragia digestiva alta), la dosis recomendada es 20 mg de omeprazol una vez al día.

Tratamiento de la esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es 20 mg de omeprazol una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce dentro de 4 semanas. Para aquellos pacientes que no se han curado por completo después del curso inicial, la curación ocurre generalmente durante un período de cuatro semanas de tratamiento adicionales.

En los pacientes con esofagitis grave se recomienda omeprazol 40 mg una vez al día y la curación se consigue normalmente en ocho semanas.

Tratamiento de mantenimiento de pacientes con esofagitis por reflujo curada

Para el mantenimiento de pacientes con esofagitis por reflujo curada la dosis recomendada es 10 mg de omeprazol una vez al día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse hasta 20-40 mg de omeprazol una vez al día.

Tratamiento de los síntomas de la enfermedad de reflujo gastroesofágico

La dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol diarios. Los pacientes pueden responder adecuadamente a 10 mg al día, por lo tanto debe considerarse hacer ajustes de la dosis individual. Si el control de los síntomas no se ha logrado después de cuatro semanas de tratamiento con 20 mg de omeprazol diarios, se recomienda una mayor investigación.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

En los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison la dosis debe ajustarse individualmente y continuar el tratamiento tanto tiempo como esté clínicamente indicado. La dosis inicial recomendada es de 60 mg de omeprazol diarios. Todos los pacientes con enfermedad grave y respuesta inadecuada a otras terapias han sido controlados eficazmente y más del 90% de los pacientes mantenidos con dosis diarias de omeprazol 20-120mg. Cuando la dosis supera los 80 mg omeprazol diarios, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de omeprazol en niños entre 0-12 meses y <10 kg.

Niños mayores de 1 año de edad y ≥ 10 kg

Tratamiento de la esofagitis por reflujo

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

Las recomendaciones de posología son las siguientes:

Edad	Peso	Posología
≥ 1 año de edad	10 – 20 kg	10 mg una vez al día. Si es necesario la dosis puede incrementarse a 20 mg una vez al día.
≥ 2 años de edad	> 20 kg	20 mg una vez al día. Si es necesario la dosis puede incrementarse a 40 mg una vez al día.

Esofagitis por reflujo: El tratamiento es de 4 – 8 semanas.

Tratamiento sintomático del ardor y la regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: la duración del tratamiento es de 2 – 4 semanas. Si el control de los síntomas no se ha logrado después de 2-4 semanas, se recomienda una mayor investigación del paciente.

Niños y adolescentes de más de 4 años de edad

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

Al seleccionar la terapia combinada adecuada se deben considerar las directrices oficiales nacionales, regionales y locales respecto a la resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (comúnmente de 7 días pero a veces de hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos.

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

Las recomendaciones de posología son las siguientes:

Peso	Posología
15-30 kg	Combinación con dos antibióticos. Omeprazol 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal se administran conjuntamente 2 veces al día durante 1 semana.
31-40 kg	Combinación con dos antibióticos. Omeprazol 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7.5 mg/kg de peso corporal se administran conjuntamente 2 veces al día durante 1 semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos. Omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg se administran conjuntamente 2 veces al día durante 1 semana.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con función hepática alterada una dosis diaria de 10-20 mg puede ser suficiente (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Forma de administración:

Se recomienda tomar las cápsulas de omeprazol por la mañana, preferentemente sin alimento, deben tragarse enteras con medio vaso de agua.

Las cápsulas no deben triturarse ni masticarse.

Para los pacientes con dificultades para tragar y para los niños que pueden beber o ingerir alimentos semi-sólidos:

Los pacientes pueden abrir la cápsula y tragarse el contenido con medio vaso de agua o después de mezclar el contenido en un líquido ligeramente ácido, por ejemplo zumo de frutas o compota de manzana, o en el agua sin gas. Los pacientes deben ser advertidos de que la dispersión se debe tomar de inmediato (o en 30 minutos) y siempre se debe agitar justo antes de beber y enjuagarla con medio vaso de agua.

Por otra parte los pacientes pueden chupar la cápsula y tragar los gránulos con medio vaso de agua. Los gránulos con cubierta entérica no se deben masticar.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes de la sección 6.1.

Omeprazol, como otros inhibidores de la bomba de protones (IBP), no debe utilizarse concomitantemente con nelfinavir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida significativa de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha de úlcera gástrica o está presente, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de bomba de protones es inevitable, se recomienda una estrecha vigilancia clínica (por ejemplo, carga viral) en combinación con un aumento de la dosis a 400 mg de atazanavir con 100 mg de ritonavir; no deben superarse los 20 mg de omeprazol.

Omeprazol, al igual que todos los medicamentos bloqueantes del ácido, puede reducir la absorción de vitamina B₁₂ (cianocobalamina) debido a hipo o aclorhidria. Esto debe ser considerado en pacientes con reducción de las reservas corporales o factores de riesgo para la reducción de la absorción de vitamina B₁₂ en el tratamiento a largo plazo.

El omeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con omeprazol, el potencial de interacciones con fármacos metabolizados por CYP2C19 debe ser considerado. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5). La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel.

Hipomagnesemia

Se ha notificado hipomagnesemia severa en pacientes tratados con IBP como omeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden aparecer manifestaciones severas de hipomagnesemia, como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular pero es posible que comiencen de forma insidiosa y pueden pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la administración de magnesio y la suspensión del IBP.

Los profesionales sanitarios deben medir los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBPs y, periódicamente, durante el tratamiento en aquellos pacientes que vayan a estar en tratamiento prolongado o los que toman IBPs con digoxina u otros medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos).

Los inhibidores de la bomba de protones, en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año), pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Omeprazol Mylan Pharmaceuticals. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El aumento del nivel de CgA puede interferir con investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con omeprazol deber ser suspendido temporalmente al menos cinco días antes de las mediciones de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Amarillo anaranjado S (E110) y rojo de Allura (E129) en las cápsulas de 40 mg.

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* y en pacientes hospitalizados posiblemente también *Clostridium difficile* (Ver sección 5.1)

Al igual que en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando excedan de un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben ser objeto de vigilancia regular.

Población pediátrica

Algunos niños con enfermedades crónicas pueden requerir tratamiento a largo plazo, si bien no se recomienda.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos del omeprazol en la farmacocinética de otros principios activos.

Sustancias activas con absorción dependiente del pH

La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con omeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de sustancias activas con absorción dependiente del pH gástrico.

Nelfinavir, atazanavir

Los niveles plasmáticos de nelfinavir y atazanavir se reducen en el caso de administración conjunta con omeprazol.

La administración concomitante de omeprazol con nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3). La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la exposición promedio a nelfinavir en aproximadamente un 40% y la exposición media del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en aproximadamente un 75-90%. La interacción también puede implicar la inhibición del CYP2C19.

No se recomienda la administración concomitante de omeprazol con atazanavir (ver sección 4.4). La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) y atazanavir 300 mg / 100 mg ritonavir a voluntarios sanos produjo una disminución del 75% en la exposición a atazanavir. El aumento de la dosis a 400 mg atazanavir no compensó el efecto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo una disminución de aproximadamente el 30% de la exposición a atazanavir en comparación con atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día.

Digoxina

El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10%. La toxicidad de la digoxina ha sido escasamente notificada. Sin embargo se debe tener precaución cuando se administra omeprazol en dosis altas en pacientes de edad avanzada. Entonces, la monitorización terapéutica de digoxina debe ser reforzada.

Clopidogrel

Los resultados de estudios realizados en sujetos sanos han demostrado una interacción farmacocinética (PK) / farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (dosis de carga de 300 mg /75 mg dosis diaria de mantenimiento) y omeprazol (80 mg por vía oral al día) dando como resultado una disminución de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio de 46% y una disminución de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria (IAP) en un promedio de un 16%.

En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes en la implicación clínica de esta interacción farmacocinética/farmacodinámica del omeprazol en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución, no se recomienda el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel (ver sección 4.4)

Otras sustancias activas

La absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce considerablemente y por lo tanto la eficacia clínica puede verse alterada. El uso concomitante con posaconazol y erlotinib debe ser evitado.

Sustancias activas metabolizadas por CYP2C19

El omeprazol es un inhibidor moderado del CYP2C19, el principal enzima metabolizador de omeprazol. Así, puede disminuirse el metabolismo de sustancias activas concomitantes también metabolizadas por CYP2C19, y puede aumentarse la exposición sistémica a estas sustancias. Ejemplos de tales fármacos son R-warfarina y otros antagonistas de vitamina K, cilostazol, diazepam y fenitoína.

Cilostazol

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

Fenitoína

La monitorización de la concentración plasmática de fenitoína se recomienda durante las primeras dos semanas después de iniciar el tratamiento con omeprazol y, si se realiza un ajuste de dosis de la fenitoína, la monitorización y el ajuste debe realizarse antes de terminar el tratamiento con omeprazol.

Mecanismo desconocido

Saquinavir

La administración concomitante de omeprazol con saquinavir / ritonavir resultó en niveles plasmáticos elevados de hasta un 70% para saquinavir asociados con una buena tolerabilidad en pacientes infectados por el VIH.

Tacrolimus

La administración concomitante de omeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus. Debe hacerse una monitorización reforzada de las concentraciones de tacrolimus, así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar la dosis de tacrolimus.

Metotrexato

Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones. Se debe considerar una retirada temporal de omeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Efectos de otros principios activos sobre la farmacocinética del omeprazol:

Inhibidores de la CYP2C19 y / o CYP3A4

Dado que omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, las sustancias activas que inhiben CYP2C19 y CYP3A4 (tales como la claritromicina y voriconazol) pueden conducir a un aumento de los niveles séricos de omeprazol, por la disminución de la tasa de metabolismo de omeprazol. El tratamiento concomitante de voriconazol resultó aumentar más del doble la exposición de omeprazol. Como altas dosis de omeprazol han sido bien toleradas, no suele ser necesario ajustar la dosis de omeprazol. Sin embargo, el ajuste de dosis debe ser considerado en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se indica el tratamiento a largo plazo.

Inductores de CYP2C19 y / o CYP3A4

Las sustancias activas que inducen CYP2C19 o CYP3A4 o ambos (como rifampicina y la hierba de San Juan) pueden conducir a la disminución de los niveles séricos de omeprazol por aumento de su tasa de metabolismo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los resultados de tres estudios epidemiológicos prospectivos (más de 1000 resultados expuestos) no indican efectos adversos de omeprazol en el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido.

Omeprazol puede utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Omeprazol es excretado en la leche materna, pero no es probable que influya en el niño cuando se utilizan dosis terapéuticas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de omeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Pueden ocurrir reacciones adversas tales como mareos y alteraciones visuales (ver sección 4.8). Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios más frecuentes (1-10% de los pacientes) son dolor de cabeza, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas / vómitos.

Se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos para omeprazol y los posteriores a la comercialización. Ninguno resultó estar relacionado con la dosis.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por sistemas de órganos (SOC). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con el siguiente criterio:

- muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)
- frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $<1 / 10$)
- poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1 / 100$)
- raros ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$)
- muy raros ($<1 / 10.000$)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

SOC Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras:	Leucopenia, trombocitopenia
Muy raras:	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Reacciones de hipersensibilidad por ej, fiebre, angioedema y reacción anafiláctica/shock
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Raras:	Hiponatremia
No conocida:	Hipomagnesemia; hipomagnesemia grave que puede resultar en hipocalcemia. Hipomagnesemia, que puede también estar asociada con hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos	

Poco frecuentes:	Insomnio
Raras:	Agitación, confusión, depresión.
Muy raras:	Agresiones, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos, parestesia, somnolencia
Raras:	Trastornos del gusto
Trastornos oculares	
Raras:	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras:	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas y vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos).
Raras:	Boca seca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal
No conocida:	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Incremento de enzimas hepáticas
Raras:	Hepatitis con o sin ictericia
Muy raras:	Fallo hepático, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
Raras:	Alopecia, fotosensibilidad
Muy raras:	Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Desconocida:	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)
Raras:	Artralgia, mialgia
Muy raras:	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy raras:	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

Poco frecuentes:	Malestar, edema periférico
Raras:	Sudoración aumentada

Población pediátrica

La seguridad de omeprazol se ha evaluado en un total de 310 niños de 0 a 16 años con enfermedades relacionadas con la secreción de ácido. Hay un número limitado de datos de seguridad a largo plazo de 46 niños que recibieron tratamiento de mantenimiento de omeprazol durante un estudio clínico para la esofagitis erosiva severa, durante un máximo de 749 días. El perfil de acontecimientos adversos fue generalmente el mismo que para los adultos, tanto en el tratamiento corto como en el tratamiento a largo plazo. No hay datos a largo plazo con respecto a los efectos del tratamiento con omeprazol en la pubertad y el crecimiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Existe poca información disponible sobre los efectos de la sobredosis de omeprazol en humanos. En la literatura, se han descrito dosis de hasta 560 mg, y ocasionalmente se han recibido informes cuando la dosis oral única ha llegado hasta 2.400 mg de omeprazol (120 veces la dosis habitual clínica recomendada). Se han notificado náuseas, vómitos, mareos, diarrea, dolor abdominal y dolor de cabeza. También se han descrito casos aislados de apatía, depresión y confusión.

Los síntomas descritos relacionados con la sobredosis de omeprazol han sido transitorios, y no ha sido notificado ningún resultado grave. La tasa de eliminación se mantuvo sin cambios (cinética de primer orden) con dosis más altas. El tratamiento, si es necesario, es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la bomba de protones, código ATC: A02BC01

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

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 ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina de alrededor del 70% a las 24 horas de la administración.

La dosificación oral con 20 mg de omeprazol mantiene un pH intragástrico ≥ 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 Helicobacter 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 factor principal en el desarrollo de la gastritis atrófica, la cual está relacionada con un incremento en el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico.

La erradicación de *H. pylori* con omeprazol y antibióticos va asociada a un rápido alivio de los síntomas y una remisión prolongada de las úlceras pépticas.

Las terapias duales han sido probadas y han demostrado ser menos eficaces que las terapias triples. Sin embargo, podrían considerarse en los casos en los que una hipersensibilidad conocida se opone a la utilización de una combinación triple.

Otros efectos relacionados a la inhibición ácida

Durante el tratamiento a largo plazo se han reportado con una frecuencia algo mayor quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la marcada inhibición de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles.

La disminución de la acidez gástrica debida a cualquier medio, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el recuento de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con medicamentos reductores del ácido puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

Durante el tratamiento con antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la disminución de la acidez gástrica. El aumento del nivel de CgA puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

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.

Se ha observado en algunos pacientes (tanto niños como adultos) un aumento del número de células ECL, posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica, durante el tratamiento prolongado con omeprazol. No se considera que estos resultados tengan relevancia clínica.

Población pediátrica

En un estudio no controlado en niños (entre 1 y 16 años de edad) con esofagitis severa por reflujo, con dosis de 0,7 a 1,4 mg/Kg de omeprazol se obtuvo una importante mejoría en el nivel de esofagitis en el 90% de los casos, y redujo considerablemente los síntomas de reflujo. En un estudio simple ciego, niños de 0-24 meses con diagnóstico clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico fueron tratados con 0,5, 1,0 o 1,5 mg de omeprazol/kg. La frecuencia de los episodios de vómito o regurgitación disminuyó en un 50% después de 8 semanas de tratamiento, independientemente de la dosis.

Erradicación de *Helicobacter pylori* en niños

Un estudio clínico aleatorizado y doble ciego (estudio Heliot), concluyó que el omeprazol en combinación con dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina) fue seguro y eficaz en el tratamiento de la infección por *H. pylori* en niños de 4 años de edad en adelante con gastritis: tasa de erradicación de *H. pylori*: 74% (23/31 pacientes) con omeprazol + amoxicilina + claritromicina frente a un 9,4% (3 / 32 pacientes) con amoxicilina + claritromicina. Sin embargo, no hubo evidencia de beneficio clínico demostrado con respecto a los síntomas dispépticos. Este estudio no aporta información para niños menores de 4 años de edad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto se administra en forma de gránulos con recubrimiento entérico en cápsulas duras de gelatina. La absorción del omeprazol es rápida, los niveles plasmáticos pico ocurren 1-2 horas después de la dosis. La absorción de omeprazol se lleva a cabo en el intestino delgado y se completa en 3-6 horas. La ingesta concomitante de alimentos no tiene influencia sobre la biodisponibilidad. La disponibilidad sistémica (biodisponibilidad) de una sola dosis oral de omeprazol es de aproximadamente 40%. Después de la administración repetida una vez al día, la biodisponibilidad aumenta hasta aproximadamente el 60%.

Distribución

El volumen de distribución aparente en sujetos sanos es, aproximadamente, 0,3 l/kg. La unión de omeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97%.

Biotransformación

Omeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende del isoenzima expresado polimórficamente 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. Como consecuencia de la gran afinidad de omeprazol a CYP 2C19, existe la posibilidad de inhibición competitiva y de interacciones metabólicas fármaco-fármaco con otros sustratos de CYP 2C19. Sin embargo, debido a la baja afinidad por el CYP3A4, omeprazol no tiene potencial para inhibir el metabolismo de otros sustratos del CYP3A4. Además omeprazol carece de un efecto inhibitorio sobre las principales enzimas del CYP.

Aproximadamente el 3% de la población caucásica y el 15-20% de la población de Asia, carece de una enzima CYP 2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos el metabolismo del omeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Después de la administración

repetida una vez al día de 20 mg de omeprazol la mediana del AUC fue de 5 a 10 veces mayor en metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones medias plasmáticas máximas fueron de 3 a 5 veces más altas. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de omeprazol.

Eliminación

La vida media de eliminación en plasma del omeprazol es habitualmente inferior a una hora después de una dosis oral única y repetida. Omeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis, sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día. Alrededor del 80% de una dosis administrada por vía oral se excreta como metabolitos en orina y el resto en las heces procedentes principalmente de la secreción biliar.

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

No se ha encontrado ningún metabolito que tenga efecto sobre la secreción de ácido gástrico

Poblaciones especiales

Función hepática alterada

El metabolismo del omeprazol en pacientes con disfunción hepática, resulta en un aumento del AUC. Omeprazol no ha mostrado ninguna tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

Función renal alterada

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

Pacientes de edad avanzada

La tasa de metabolismo del omeprazol es algo menor en pacientes ancianos (75-79 años de edad).

Pacientes pediátricos

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toda la vida en ratones tratados con omeprazol se han observado hiperplasia de células ECL gástricas y carcinoides, Estos cambios son resultado de hipergastrinemia sostenida secundaria a la inhibición ácida. Hallazgos similares se han encontrado después del tratamiento con antagonistas de los receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones y después de una fundectomía parcial. Por lo tanto, estos cambios no son un efecto directo de ninguna sustancia activa individual.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Recubrimiento del medicamento

Esferas de azúcar (sacarosa, almidón de maíz)

Hipromelosa

Hidróxido de sodio

Recubrimiento barrera

Hipromelosa

Recubrimiento entérico

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo(1:1), dispersión al 30% (ácido metacrílico y acrilato de etilo(1:1), laurilsulfato sódico, polisorbato 80)

Talco

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 6000

Polisorbato 80

Hidróxido de sodio

Cápsula 10 mg

Tapa

Óxido de hierro rojo (E 172), dióxido de titanio (E 171), gelatina, laurilsulfato sódico

Cuerpo

Dióxido de titanio (E 171), gelatina, laurilsulfato sódico

Cápsula 20 mg

Tapa

Dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo (E172), gelatina, laurilsulfato sódico

Cuerpo

Dióxido de titanio (E 171), gelatina, laurilsulfato sódico

Cápsula 40 mg

Tapa

Dióxido de titanio (E 171), amarillo anaranjado S (E110), azul brillante (E133), rojo de Allura (E129), gelatina, laurilsulfato sódico

Cuerpo

Dióxido de titanio (E 171), amarillo anaranjado S (E110), azul brillante (E133), rojo de Allura (E129), gelatina, laurilsulfato sódico

Tinta de impresión

Shellac, solución de amoníaco concentrada, óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

Frascos HDPE: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar el envase bien cerrado para proteger de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE blanco coloreado con boca ancha y redonda con tapón de rosca blanco opaco de PP sellado por inducción en línea.

7, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 112, 200, 500 en frascos.

2 x 50

250 (dispensador de dosis en hospitales – sólo frascos)

Blíster de Aluminio / Poliamida / PVC.

7, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 200, 500 en blisters.

2 x 50

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 – Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Omeprazol Mylan Pharmaceuticals 10 mg cápsulas duras gastroresistentes: 74013

Omeprazol Mylan Pharmaceuticals 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG: 74014

Omeprazol Mylan Pharmaceuticals 40 mg cápsulas duras gastroresistentes: 74015

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>