

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Omeprazol Hikma 40 mg polvo para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 42,6 mg de omeprazol sódico, equivalente a 40 mg de omeprazol. Después de la reconstitución, 1 ml contiene 0,426 mg de omeprazol sódico, equivalentes a 0,4 mg de omeprazol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión (polvo para perfusión).

Polvo de color blanco sólido que tiene el aspecto característico de los productos preparados para liofilización.

Intervalo de pH de la solución reconstituida es de 9,5-11,5.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Omeprazol para uso por vía intravenosa está indicado en adultos como alternativa al tratamiento por vía oral para:

- Tratamiento de úlceras duodenales
- Prevención de la recidiva de úlceras duodenales
- Tratamiento de úlceras gástricas
- Prevención de la recidiva de úlceras gástricas
- En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) en úlceras pépticas
- Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo
- Control a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico curada
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática
- Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

*Como alternativa al tratamiento por vía oral*

En pacientes en los que no está indicada la administración por vía oral, se recomienda administrar omeprazol IV 40 mg una vez al día. En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison la dosis inicial recomendada de omeprazol por vía intravenosa es de 60 mg al día. Puede ser necesario administrar dosis

diarias más elevadas, que deben ajustarse individualmente. Cuando la dosis sea superior a 60 mg diarios, deberá dividirse y administrarse dos veces al día.

#### Poblaciones especiales

##### *Alteración de la función renal*

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal (ver sección 5.2).

##### *Alteración de la función hepática*

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

##### *Población de edad avanzada*

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

##### *Pacientes pediátricos*

La experiencia de administración intravenosa de omeprazol en niños es limitada.

#### Método de administración

Omeprazol se administrará en forma de perfusión intravenosa durante 20-30 minutos.

Ver las instrucciones de reconstitución del producto antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a los benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El omeprazol, al igual que otros inhibidores de la bomba de protones (IBP), no debe administrarse de forma concomitante con nelfinavir (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

No se recomienda la co-administración de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5). Si se estima que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha (ej. carga vírica) junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no se debe exceder la dosis de 20 mg de omeprazol.

Como todos los medicamentos inhibidores de la secreción gástrica de ácido, el omeprazol puede disminuir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipo- o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento a largo plazo de pacientes con depósitos corporales reducidos o factores de riesgo de disminución de la absorción de vitamina B12.

Omeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con omeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través de CYP2C19. 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.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile* (ver sección 5.1).

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como omeprazol durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP.

Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (por ejemplo los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) especialmente en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar moderadamente 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 infrecuentes 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. 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.

#### Deterioro renal

Se ha observado nefritis tubulointersticial (NTI) aguda en pacientes que tomaban omeprazol y puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con omeprazol (ver sección 4.8). La nefritis tubulointersticial aguda puede evolucionar a insuficiencia renal.

El omeprazol debe suspenderse en caso de sospecha de NTI, y debe iniciarse rápidamente el tratamiento adecuado.

#### Interferencia con las pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con omeprazol se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida 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.

Como en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando se sobrepasa un periodo de tratamiento de 1 año, se debe mantener a los pacientes bajo vigilancia regular.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos del omeprazol sobre la farmacocinética de otros principios activos

##### Principios activos con una absorción dependiente del pH

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

#### *Nelfinavir, atazanavir*

Las concentraciones plasmáticas de nelfinavir y atazanavir disminuyen cuando se administran conjuntamente con omeprazol.

La administración concomitante de omeprazol con nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3). La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la exposición media a nelfinavir en casi un 40% y la exposición media del metabolito con actividad farmacológica M8, disminuyó en casi un 75-90%. La interacción puede causar también la inhibición de la CYP2C19.

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

#### *Digoxina*

El tratamiento concomitante de omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10%. Rara vez se han comunicado casos de toxicidad por digoxina. No obstante, se recomienda precaución cuando se administre omeprazol en altas dosis a pacientes de edad avanzada. En estos casos debe reforzarse la monitorización del tratamiento con digoxina.

#### *Clopidogrel*

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

Se han informado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de una interacción PK/PD de omeprazol en términos de eventos cardiovasculares mayores a partir de estudios clínicos y de observación. Como precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel (ver sección 4.4).

#### *Otros principios activos*

La absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce de forma significativa, por lo que pueden perder eficacia clínica. Se recomienda evitar la administración concomitante con posaconazol y erlotinib.

#### Principios activos metabolizados por CYP2C19

El omeprazol es un inhibidor moderado de CYP2C19, su principal enzima metabolizadora.

Por lo tanto, puede disminuir el metabolismo de principios activos concomitantes también metabolizados por CYP2C19 y aumentar la exposición sistémica a esas sustancias. Algunos ejemplos de este tipo de fármacos son la R-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, cilostazol, diazepam y fenitoína.

#### *Cilostazol*

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

#### *Fenitoína*

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

#### Mecanismo desconocido

##### *Saquinavir*

La administración concomitante de omeprazol y saquinavir/ritonavir aumentó la concentración plasmática de saquinavir en casi un 70% y se asoció a una buena tolerancia en los pacientes infectados por el VIH.

##### *Tacrólimus*

Se ha comunicado que la administración concomitante de omeprazol puede aumentar la concentración sérica de tacrólimus. Se recomienda reforzar la monitorización de las concentraciones de tacrólimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina) y ajustar la dosis de tacrólimus en caso necesario.

##### *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 CYP2C19 y/o CYP3A4

Puesto que el omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, los medicamentos que inhiben las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (como la claritromicina y el voriconazol) pueden conducir a un aumento de las concentraciones séricas del omeprazol al disminuir su metabolismo. El tratamiento concomitante con voriconazol ha tenido como resultado un aumento de la exposición al omeprazol de más del doble. Como las dosis altas de omeprazol se toleran bien, generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado un tratamiento de larga duración, debe considerarse un ajuste de la dosis.

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los resultados de tres estudios epidemiológicos prospectivos (más de 1.000 mujeres expuestas) no muestran reacciones adversas de omeprazol sobre el embarazo ni la salud del feto o del recién nacido. Se puede utilizar omeprazol durante el embarazo.

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica omeprazol, no indican efectos con respecto a la fertilidad

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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 (ver sección 4.8). Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Lista tabulada de reacciones adversas

Se han identificado o sospechado las reacciones adversas siguientes en el programa de ensayos clínicos de omeprazol y después de su comercialización. Ninguna estuvo relacionada con la dosis. Las reacciones se clasifican por frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas (COS). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

COS/frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raras:	Leucopenia, trombocitopenia
Muy raras:	Agranulocitosis, pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras:	Reacciones de hipersensibilidad, p. ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Raras:	Hiponatremia
No conocida:	Hipomagnesemia; la hipomagnesemia grave puede resultar en hipocalcemia. La hipomagnesemia también puede estar asociada con la hipopotasemia.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes:	Insomnio
Raras:	Agitación, confusión, depresión
Muy raras:	Agresividad, alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareos, parestesia, somnolencia
Raras:	Alteración del gusto
<b>Trastornos oculares</b>	
Raras:	Visión borrosa
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes:	Vértigo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raras:	Broncoespasmo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
Raras:	Sequedad de boca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal
No conocida	Colitis microscópica
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas
Raras:	Hepatitis con o sin ictericia
Muy raras:	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes:	Dermatitis, prurito, exantema, urticaria
Raras:	Alopecia, fotosensibilidad

Muy raras:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)
No conocida:	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4).
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes:	Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral
Raras:	Artralgia, mialgia
Muy raras:	Debilidad muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Raras:	Nefritis tubulointersticial (con posible progresión a insuficiencia renal)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Muy raras:	Ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes:	Malestar general, edema periférico
Raras:	Aumento de la sudoración

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

#### 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 información limitada sobre los efectos de la sobredosis con omeprazol en humanos. En la bibliografía, se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido ocasionalmente notificaciones de dosis únicas orales de hasta 2.400 mg de omeprazol (120 veces la dosis clínica habitualmente recomendada). Se han notificado náuseas, vómitos, mareo, dolor abdominal, diarrea y cefaleas. Se han producido también casos aislados de apatía, depresión y confusión.

Los síntomas descritos han sido transitorios, y no se han notificado resultados graves. La tasa de eliminación no se modificó (cinética de primer orden) con dosis crecientes. El tratamiento, en caso de ser preciso, es sintomático.

En ensayos clínicos se han administrado dosis intravenosas de hasta 270 mg en un solo día y de hasta 650 mg durante tres días sin que se hayan observado reacciones adversas relacionadas con la administración.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez, Inhibidores de la Bomba de Protones, código ATC: A02BC01

#### Mecanismo de acción

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

El omeprazol es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares 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*

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

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

Durante el tratamiento con omeprazol no se ha observado taquifilaxia.

##### *Efecto sobre H. pylori*

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

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

##### *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 benignos y parece que reversibles.

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 *Clostridium difficile*.

Durante el tratamiento con antiseoretos, 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.

En algunos pacientes (niños y adultos) se ha observado un aumento del número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles séricos de gastrina durante el tratamiento a largo plazo con omeprazol. Se considera que los hallazgos no tienen importancia clínica.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

El aclaramiento total del plasma es de aproximadamente 30 a 40 l/h después de una sola dosis. La vida media de eliminación en plasma del omeprazol es habitualmente inferior a una hora tras la administración de dosis únicas y repetidas una vez al día.

El omeprazol se elimina por completo del plasma entre dosis sin que se observe tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día. Alrededor del 80% de una dosis de omeprazol se excreta como metabolitos en orina y el resto en las heces procedentes principalmente de la secreción biliar.

### Linealidad/No linealidad

El AUC de omeprazol aumenta con la administración repetida. Este aumento depende de la dosis y da como resultado una relación dosis-AUC no lineal después de la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico probablemente causado por una inhibición de la enzima CYP2C19 por parte del omeprazol y/o sus metabolitos (p. ej., la sulfona). No se ha encontrado que ningún metabolito tenga ningún efecto sobre la secreción de ácido gástrico.

### Poblaciones de pacientes especiales

#### *Alteración de la función hepática*

El metabolismo del omeprazol está afectado en los pacientes con disfunción hepática, por lo que el AUC es mayor. No se ha encontrado ninguna tendencia a la acumulación del omeprazol con la administración una vez al día.

#### *Alteración de la función renal*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Edetato de disodio,  
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

Envase sin abrir: 12 meses

Solución reconstituida:

Se ha demostrado estabilidad química y física durante el uso durante hasta 12 horas a 25°C después de la reconstitución con una solución para perfusión de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), y durante 6 horas a 25°C después de la reconstitución con una solución para perfusión de 50 mg/ml de glucosa (5%).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente, salvo que se haya reconstituido en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de 10 ml de vidrio incoloro, tipo I. Tapón hecho de bromobutilo de caucho y precinto de aluminio con tapas flip-off de plástico.

Tamaños de envase: 1 vial x40 mg y 10 viales x40 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El contenido íntegro de cada vial se debe disolver en aproximadamente 5 ml y diluirse inmediatamente después hasta 100 ml. Hay que utilizar solución para infusión de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) o solución para perfusión de 50 mg/ml de glucosa (5%). La solución reconstituida no es significativamente menos transparente que un volumen igual del diluyente contenido en un recipiente similar y examinar la similitud. La solución reconstituida no debe usarse si hay partículas presentes.

El pH de la solución para perfusión afecta a la estabilidad del omeprazol, que por esta razón no se debe diluir en otros disolventes ni en otras cantidades.

### Preparación

1. Extraer con una jeringa 5 ml de solución para perfusión del frasco o la bolsa de perfusión de 100 ml.
2. Añadir este volumen al vial que contiene el omeprazol liofilizado y mezclar bien hasta tener la seguridad de que se ha disuelto todo el omeprazol.
3. Extraer de nuevo con la jeringa la solución de omeprazol.
4. Transferir la solución a la bolsa o al frasco de perfusión.
5. Repetir los pasos 1-4 hasta tener la seguridad de que se ha transferido todo el omeprazol desde el vial a la bolsa o el frasco de perfusión.

### Método alternativo de preparación de perfusiones en envases flexibles

1. Utilizar una aguja de transferencia doble y conectarla a la membrana de inyección de la bolsa de perfusión. Conectar la otra punta de la aguja con el vial que contiene el omeprazol liofilizado.
2. Disolver el omeprazol bombeando solución para perfusión entre la bolsa de perfusión y el vial y viceversa.
3. Comprobar que se ha disuelto todo el omeprazol.

La solución para perfusión se administrará en forma de perfusión intravenosa durante 20-30 minutos.

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**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A/8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

.

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

Julio 2023.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2023

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