

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Omeprazol Noridem 40 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 40 mg de omeprazol (como omeprazol sódico 42,6 mg). Tras la reconstitución, 1 ml contiene 0,4 mg de omeprazol (como omeprazol sódico 0,426 mg).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
Polvo de color blanco o blanquecino.

El intervalo de pH después de la disolución y la dilución con cloruro sódico al 0,9 % es 9,3–10,3. El intervalo de pH después de la disolución y la dilución con glucosa al 5 % es 8,9–9,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Omeprazol Noridem vía intravenosa está indicado en adultos como alternativa al tratamiento oral para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de úlceras duodenales.
- Prevención de la recidiva de úlceras duodenales.
- Tratamiento de úlceras gástricas.
- Prevención de la recidiva de úlceras gástricas.
- Erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la enfermedad por úlcera péptica en combinación con los antibióticos apropiados.
- Tratamiento de úlceras gastroduodenales asociadas con AINE
- Prevención de úlceras gastroduodenales asociadas con AINE en pacientes de riesgo
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo
- Gestión a largo plazo de pacientes con esofagitis por reflujo curada
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática
- Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Alternativa a la terapia oral

Se recomienda Omeprazol Noridem IV 40 mg una vez al día en pacientes donde el uso de productos médicos orales es inadecuado. En pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison, la dosis inicial recomendada de omeprazol administrada por vía intravenosa es de 60 mg al día. Pueden ser necesarias dosis diarias más altas y la dosis debe ajustarse de manera individual. Cuando las dosis superan los 60 mg diarios, deben dividirse y administrarse dos veces al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (>65 años)

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Existe una experiencia limitada con omeprazol vía intravenosa en niños.

Forma de administración

Omeprazol Noridem se administra como perfusión intravenosa durante 20–30 minutos.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al omeprazol, los benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

El omeprazol, como cualquier otro inhibidor de la bomba de protones (IBP), no debe usarse 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 significativa involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando hay sospecha o presencia de úlcera gástrica, deben descartarse los tumores malignos, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

No se recomienda la coadministración 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 inevitable, se recomienda una estrecha supervisión clínica (p. ej., carga viral) en combinación con un incremento en la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir, no deben superarse 20 mg de omeprazol.

El omeprazol, como todos los medicamentos antiácido, puede reducir la absorción de vitamina B₁₂ (cianocobalamina) debido a la hipoclorhidria o a la aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con depósitos corporales reducidos o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B₁₂ en terapias a largo plazo.

El omeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con omeprazol, deben tenerse en cuenta las interacciones potenciales con fármacos metabolizados a través de CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5). La relevancia clínica de esta interacción no está clara. Por precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel.

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

Se ha notificado hipomagnesemia grave 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, durante un año. Pueden producirse síntomas graves de la hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirios, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero pueden empezar de manera insidiosa y pasar desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró al reponer el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP.

Para los pacientes que tengan previsto un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales sanitarios deben considerar la medición de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Se notificaron reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser peligrosas o mortales, muy raramente y raramente, respectivamente, en combinación con el tratamiento con omeprazol.

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan en dosis elevadas durante periodos muy largos (>1 año), pueden incrementar ligeramente el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna, principalmente en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar el riesgo general de fractura en un 10–40 %. Parte de este incremento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo con las pautas clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en las áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgia, el paciente debe buscar atención médica inmediata y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con omeprazol. LECS después de un tratamiento previo 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 nivel elevado de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, se debe suspender el tratamiento con omeprazol durante al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no regresan al rango de referencia después de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después de la interrupción de la terapia con inhibidores de la bomba de protones.

Insuficiencia renal

Se ha observado nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) en pacientes que toman omeprazol y puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento con omeprazol (ver sección 4.8). La nefritis tubulointersticial aguda puede dar lugar a insuficiencia renal.

Debe interrumpirse el omeprazol en caso de que haya sospecha de NTIA, y debe iniciarse inmediatamente un tratamiento apropiado.

Como en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando superan un período de tratamiento de 1 año, se debe vigilar regularmente a los pacientes.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos del omeprazol en la farmacocinética de otras sustancias activas

Sustancias activas con absorción dependiente del pH

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

Nelfinavir, atazanavir

Los niveles de plasma de nelfinavir y atazanavir se reducen en caso de coadministración 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 media a nelfinavir en aprox. un 40 % y la exposición media al metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en aprox. un 75-90 %. La interacción puede también involucrar la inhibición de 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/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos dio lugar a una reducción del 75 % de la exposición a atazanavir. El incremento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del 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 dio lugar a una reducción de aproximadamente un 30 % en la exposición al 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 incrementó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10 %. Se ha notificado la toxicidad de la digoxina en muy pocos casos. Sin embargo, debe actuarse con precaución cuando se administra omeprazol en dosis elevadas a pacientes de edad avanzada. La supervisión farmacológica terapéutica de la digoxina debe entonces reforzarse.

Clopidogrel

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han presentado una interacción farmacocinética (FC)/farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg de dosis de carga/75 mg de dosis diaria de mantenimiento) y omeprazol (80 mg vía oral diarios) que da lugar a una exposición reducida al metabolito activo de clopidogrel en un promedio de un 46 % y una inhibición máxima reducida de agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio de un 16 %.

Se han notificado datos inconsistentes en las implicaciones clínicas de una interacción FC/FD de omeprazol en términos de eventos cardiovasculares importantes a partir de estudios tanto observacionales como clínicos. Por precaución, el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel debe desaconsejarse (ver sección 4.4).

Otras sustancias activas

La absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce significativamente y, por tanto, la eficacia clínica puede deteriorarse. Debe evitarse el uso concomitante con posaconazol y erlotinib.

Sustancias activas metabolizadas por CYP2C19

El omeprazol es un inhibidor moderado de CYP2C19, la principal enzima metabolizadora de omeprazol. De este modo, el metabolismo concomitante de sustancias activas también metabolizadas por CYP2C19

puede reducirse y la exposición sistémica a estas sustancias incrementarse. La R-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína son ejemplos de dichos fármacos.

Cilostazol

El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC para el cilostazol en un 18 % y un 26 % respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29 % y un 69 % respectivamente.

Fenitoína

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

Mecanismo desconocido

Saquinavir

La administración concomitante de omeprazol con saquinovir/ritonavir dio lugar a un aumento de los niveles de plasma hasta aproximadamente un 70% para saquinavir asociado con una buena tolerabilidad en los pacientes infectados con VIH.

Tacrolimus

Se ha notificado que la administración concomitante de omeprazol incrementa los niveles séricos de tacrolimus. Debe realizarse una supervisión reforzada de las concentraciones de tacrolimus y de la función renal (aclaramiento de creatinina), y debe ajustarse la dosis de tacrolimus si es necesario.

Metotrexato

Cuando se administra junto con inhibidores de la bomba de protones, se ha notificado un incremento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Puede ser necesario considerar la retirada temporal del omeprazol en caso de administración de dosis elevadas de metotrexato.

Efectos de otras sustancias activas en la farmacocinética del omeprazol

Inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Puesto que el omeprazol se metaboliza mediante CYP2C19 y CYP3A4, las sustancias activas que inhiben CYP2C19 y CYP3A4 (como, por ejemplo, la claritromicina y el voriconazol) pueden producir un aumento de los niveles séricos de omeprazol mediante la disminución de la tasa de metabolismo del omeprazol. El tratamiento concomitante con voriconazol dio lugar a más del doble de exposición al omeprazol. Dado que ha habido una buena tolerancia a las dosis elevadas de omeprazol, el ajuste de la dosis de omeprazol generalmente no es necesario. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si un tratamiento a largo plazo está indicado.

Inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Los principios activos conocidos por inducir CYP2C19 y CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden provocar una disminución de los niveles séricos de omeprazol al aumentar la tasa de metabolismo de omeprazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

El omeprazol se excreta en la leche materna, pero no es probable que influya en el niño cuando se usan dosis terapéuticas.

Fertilidad

Los estudios en animales con la mezcla racémica de 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 de conducir o usar maquinaria. Pueden producirse reacciones adversas al medicamento, como mareos y alteraciones visuales (ver sección 4.8). Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir ni utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en combinación con el tratamiento con omeprazol (ver sección 4.4).

Lista tabulada de efectos adversos

Se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos para omeprazol y después de su comercialización. Ninguna estuvo relacionada con la dosis. Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas (COS).

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

COS/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, p. ej., fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Raras:	Hiponatremia
Desconocida:	Hipomagnesemia; la hipomagnesemia severa puede dar lugar a hipocalcemia. La hipomagnesemia puede estar también asociada con la hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos	

Poco frecuentes:	Insomnio:
Raras:	Agitación, confusión, depresión
Muy raras:	Agresión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos, parestesia, somnolencia
Raras:	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	
Raras:	Visión borrosa
Trastornos del oído y el laberinto	
Poco frecuentes:	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras:	Broncoespasmos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
Raras:	Boca seca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal
Desconocida:	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas
Raras:	Hepatitis con o sin ictericia
Muy raras:	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Dermatitis, prurito, sarpullido, urticaria
Raras:	Alopecia, fotosensibilidad, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS)
Muy raras:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, 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 (ver sección 4.4)
Raras:	Artralgia, mialgia
Muy raras:	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Nefritis tubulointersticial (con posible progresión a insuficiencia renal)
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	
Muy raras:	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Poco frecuentes:	Malestar, edema periférico

Raras:	Aumento de la sudoración
--------	--------------------------

Se ha notificado deterioro visual irreversible en casos aislados de pacientes críticamente enfermos que han recibido perfusión intravenosa de omeprazol, especialmente en dosis altas, 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 www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La información disponible sobre los efectos de las sobredosis de omeprazol en humanos es limitada. En la literatura se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido notificaciones ocasionales cuando las dosis orales únicas han alcanzado hasta 2.400 mg de omeprazol (120 veces la dosis clínica habitual recomendada). Se han notificado náuseas, vómitos, mareos, dolor abdominal, diarrea y dolor de cabeza. También se han descrito apatía, depresión y confusión en casos individuales.

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

Se han administrado dosis intravenosas de hasta 270 mg en un solo día y hasta 650 mg durante un periodo de tres días en ensayos clínicos sin reacciones adversas relacionadas con la dosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para trastornos relacionados 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 específico. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Es de acción rápida y proporciona control a través de la inhibición reversible de la secreción de ácido gástrico con una dosis diaria.

El omeprazol es una base débil y se concentra y se convierte a la forma activa en el ambiente altamente ácido de los canalículos intracelulares dentro de la célula parietal, donde inhibe la enzima H^+,K^+ -ATPasa, la bomba de ácido. Este efecto sobre el paso final del proceso de formación de ácido gástrico depende de la dosis y proporciona una inhibición muy eficaz tanto de la secreción de ácido basal como de la secreción de ácido estimulada, independientemente del estímulo.

Efectos farmacodinámicos

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

Efecto sobre la secreción de ácido gástrico

El omeprazol intravenoso produce una inhibición dependiente de la dosis de la secreción de ácido gástrico

en humanos. Para lograr inmediatamente una reducción de la acidez intragástrica similar a la que se logra después de dosis repetidas de 20 mg por vía oral, se recomienda una primera dosis de 40 mg por vía intravenosa. Esto da como resultado una disminución inmediata de la acidez intragástrica y una disminución media durante 24 horas de aproximadamente el 90% tanto para la inyección iv como para la perfusión iv.

La inhibición de la secreción de ácido está relacionada con el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática-tiempo de omeprazol y no con la concentración plasmática real en un momento dado.

No se ha observado taquifilaxia durante el tratamiento con omeprazol.

Efecto sobre H. pylori

H. pylori está asociado con la enfermedad por úlcera péptica, incluyendo la enfermedad por úlcera gastroduodenal. *H. pylori* es un factor importante en el desarrollo de gastritis. *H. pylori* junto con el ácido gástrico son factores importantes en el desarrollo de la enfermedad por úlcera péptica. *H. pylori* es un factor importante en el desarrollo de gastritis atrófica que está asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

La erradicación de *H. pylori* con omeprazol y antimicrobianos se asocia con altas tasas de curación y remisión a largo plazo de las úlceras pépticas.

Otros efectos relacionados con la inhibición de ácido

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

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con fármacos reductores de la acidez puede provocar un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

Durante el tratamiento con fármacos antiseoretos, los niveles séricos de gastrina aumentan en respuesta a la disminución de la secreción de ácido gástrico. Como resultado de la acidez gástrica reducida, la concentración de CgA también aumenta. La elevada CgA puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. La evidencia disponible sugiere que la terapia con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse durante un periodo de 5 días a 2 semanas antes de la medición de la CgA. Esto permitirá que los niveles de CgA que pueden estar falsamente elevados debido al tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones regresen al rango de referencia.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen aparente de la distribución en sujetos sanos es de aproximadamente 0.3 l/kg de peso corporal. El omeprazol se une en un 97 % a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

El omeprazol se metaboliza completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende del CYP2C19 expresado polimórficamente, responsable de la formación de hidroxiomeprazol, el principal metabolito en el plasma. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de omeprazol sulfona. Como consecuencia de la alta afinidad del omeprazol por CYP2C19, existe la posibilidad de inhibición competitiva e interacciones metabólicas de fármaco a fármaco con otros sustratos de CYP2C19. Sin embargo, debido a la baja afinidad por CYP3A4, el omeprazol no tiene potencial para inhibir el metabolismo de otros sustratos de CYP3A4. Además, el omeprazol carece de efecto inhibitorio sobre las principales enzimas CYP.

Aproximadamente el 3% de la población caucásica y el 15–20 % de la población asiática carecen de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de omeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Después de 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 más altas, de 3 a 5 veces. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del omeprazol.

Eliminación

El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 30 a 40 l/h después de una dosis única. La semivida de eliminación plasmática del omeprazol suele ser inferior a una hora, tanto después de la administración única como de la repetida una vez al día. El omeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día. Casi el 80% de una dosis de omeprazol se excreta en forma de metabolitos en la orina, el resto en las heces, originándose principalmente a partir de la secreción de bilis.

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El metabolismo del omeprazol en pacientes con disfunción hepática está deteriorado, lo que da lugar a un aumento del AUC. El omeprazol no ha mostrado ninguna tendencia a acumularse con la dosificación una vez al día.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de omeprazol, incluida la biodisponibilidad sistémica y la tasa de eliminación, no se modifica en pacientes con función renal reducida.

Edad avanzada

La tasa de metabolismo del omeprazol está algo reducida en sujetos de edad avanzada (75 a 79 años de edad).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han observado hiperplasia y carcinoides de células ECL gástricas en estudios de por vida en ratas tratadas con omeprazol. Estos cambios son el resultado de una hipergastrinemia sostenida secundaria a la inhibición ácida. Se han realizado hallazgos similares después del tratamiento con antagonistas de los receptores H_2 , inhibidores de la bomba de protones y después de la fundectomía parcial. Por lo tanto, estos cambios no se deben a un efecto directo de ninguna sustancia activa individual.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico

Hidróxido sódico 1N (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Antes de abrir: 2 años

Solución reconstituida:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 12 horas a 25 ± 2 °C bajo luz artificial y durante 24 horas a 5 ± 3 °C cuando se disuelve con 5 ml de cloruro sódico al 0.9 % y luego la solución reconstituida se vuelve a diluir inmediatamente hasta 100 ml con el mismo disolvente.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 6 horas a 25 ± 2 °C bajo luz artificial y durante 24 horas a 5 ± 3 °C cuando se disuelve con 5 ml de glucosa al 5 % y luego la solución reconstituida se vuelve a diluir inmediatamente hasta 100 ml con el mismo disolvente.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura evite el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

La solución no utilizada debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar por debajo de 25 °C.

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

Sin embargo, los viales se pueden almacenar expuestos a la luz interior normal fuera de la caja durante un periodo de hasta 24 horas.

Para obtener información sobre condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, consulte la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I incoloro con capacidad > 8 ml, cerrados con tapón de goma de bromobutilo y sellados con tapas de aluminio.

Tamaño del envase: 1, 5, 10 o 50 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido completo de cada vial debe disolverse en aproximadamente 5 ml y luego diluirse inmediatamente en 100 ml de solución para perfusión. Se debe utilizar una solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico o una solución para perfusión de glucosa de 50 mg/ml (5 %). La estabilidad del omeprazol está influenciada por el pH de la solución para perfusión, por lo que no se debe utilizar ningún otro disolvente ni cantidad para la dilución.

Preparación:

1. Con una jeringuilla, extraiga 5 ml de solución para perfusión del frasco o bolsa de perfusión de 100 ml.
2. Añada este volumen al vial con el omeprazol liofilizado, mezcle bien asegurándose de que todo el omeprazol se disuelve.
3. Vuelva a introducir la solución de omeprazol en la jeringuilla.
4. Transfiera la solución a la bolsa o botella de perfusión.
5. Repita los pasos 1 a 4 para asegurarse de que todo el omeprazol se transfiere del vial a la bolsa o botella de perfusión.

Preparación alternativa para perfusiones en contenedores flexibles

1. Utilice una aguja de transferencia de doble punta y conéctela a la membrana de inyección de la bolsa de perfusión.
Conecte el otro extremo de la aguja desde el vial con omeprazol liofilizado.
2. Disuelva la sustancia de omeprazol bombeando la solución para perfusión hacia atrás y hacia delante entre la bolsa de perfusión y el vial.
3. Asegúrese de que se disuelve todo el omeprazol.

La solución para perfusión está prácticamente libre de partículas visibles y debe administrarse en 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

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Chipre

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