

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Omeprazol KERN PHARMA 40 mg cápsulas gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Omeprazol KERN PHARMA 40 mg cápsulas gastroresistentes

Cada cápsula contiene: Omeprazol40 mg

Sacarosa y otros excipientes

Para la lista completa de excipientes, ver *sección 6.1*

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas gastroresistentes de gelatina conteniendo pellets medicamentosos gastroresistentes de omeprazol.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna, incluyendo las que complican los tratamientos con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

- Tratamiento profiláctico de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna y/o erosiones gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes de riesgo (ancianos y/o en antecedentes de erosiones gastroduodenales) que requieran un tratamiento continuado con AINEs.

- Reflujo gastroesofágico. El omeprazol está indicado en el tratamiento de la esofagitis por reflujo, de síntomas severos de enfermedad por reflujo no inflamatoria y de síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional.

- Síndrome de Zollinger-Ellison.

- Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociadas a *Helicobacter pylori* tanto en terapia dual (tratamiento combinado con amoxicilina o claritromicina) como en una terapia triple (tratamiento combinado con dos agentes antimicrobianos a la vez) cuya tasa de erradicación es notablemente más elevada con una duración menor del tratamiento.

4.2. Posología y forma de administración

El omeprazol se administrará preferiblemente por las mañanas, tragando las cápsulas enteras con la ayuda de un poco de líquido. Los pacientes con dificultades para tragar pueden abrir las cápsulas e ingerir su contenido o suspenderlo en un líquido que sea ligeramente ácido, como puede ser zumo, yogur o leche agria. La suspensión deberá tomarse antes de 30 minutos. Estos pacientes pueden también succionar las cápsulas y tragar su contenido, pero nunca masticarlo ni triturarlo.

- Úlcera duodenal: La dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día en pacientes con úlcera duodenal activa. La resolución de los síntomas es rápida y en la mayoría de los pacientes la cicatrización se produce en las dos primeras semanas de tratamiento. Los pacientes cuyas úlceras no hayan podido cicatrizar totalmente tras este ciclo inicial, generalmente presentan la cicatrización durante un período adicional de dos semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica, se recomienda una dosis de 40 mg una vez al día, y, generalmente, se consigue la cicatrización en el período de 4 semanas. En el tratamiento de mantenimiento de la úlcera duodenal, se recomienda administrar 20 mg una vez al día durante 12 meses tras una fase aguda de cicatrización.

- Úlcera gástrica: La dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día. La resolución de los síntomas es rápida, y en la mayoría de los pacientes la cicatrización tiene lugar dentro de las cuatro primeras semanas de tratamiento. Para aquellos pacientes cuya(s) úlcera(s) no haya(n) podido cicatrizar totalmente tras el ciclo inicial, la cicatrización se produce generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera gástrica con mala respuesta terapéutica, se recomienda una dosis de 40 mg de omeprazol una vez al día y generalmente se produce la cicatrización en un período de ocho semanas.

- Úlceras gástricas, duodenales o erosiones gastroduodenales asociadas a un tratamiento de mantenimiento o no con AINES: La dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día. La resolución de los síntomas es rápida y en la mayoría de los pacientes la curación se produce en cuatro semanas. En aquellos pacientes que no hayan curado totalmente tras el ciclo inicial, la curación tiene lugar generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento. Para la prevención de úlceras gástricas o duodenales y erosiones gastroduodenales causadas por la administración de AINES, la dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día.

- Erradicación de *Helicobacter pylori* en úlcera péptica:

* Triple terapia: 20 mg de omeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, dos veces al día durante una semana; o bien, 20 mg de omeprazol con 250 mg de claritromicina y 400 mg de metronidazol (o 500 mg de tinidazol), dos veces al día durante una semana; o bien, 40 mg de omeprazol una vez al día, con 500 mg de amoxicilina y 400 mg de metronidazol, ambos tres veces al día, durante una semana.

* Terapia dual: 40-80 mg de omeprazol al día con 1,5 g de amoxicilina diarios, en dosis divididas, durante dos semanas. En ensayos clínicos se han utilizado dosis diarias de 1,5-3 g de amoxicilina; o bien 40 mg de omeprazol al día con 500 mg de claritromicina tres veces al día, durante dos semanas. Para asegurar la cicatrización en pacientes con úlceras pépticas activas ver la posología recomendada para úlcera duodenal y gástrica. Con todas las posibles pautas, si el paciente sigue siendo *Helicobacter pylori* positivo, podrá repetirse el tratamiento.

- Reflujo gastroesofágico: La dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol una vez al día. La resolución de los síntomas es rápida y en la mayoría de los pacientes la curación se produce dentro de las cuatro primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que no hayan curado totalmente tras el ciclo inicial, la curación tiene lugar generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento. En pacientes con esofagitis por reflujo severa, se recomienda omeprazol a una dosis de 40 mg una vez al día, consiguiéndose generalmente la curación en ocho semanas. En el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis erosiva cicatrizada, se recomienda administrar 20 mg una vez al día durante 6 a 12 meses.

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática la dosis recomendada es de 20 mg de omeprazol diarios, siendo aconsejable el ajuste individualizado de la dosis. El alivio de los síntomas es rápido. En el caso de no conseguir un control de los síntomas tras cuatro semanas de tratamiento con 20 mg diarios, se recomienda una nueva evaluación.

- Síndrome de Zollinger-Ellison: La dosis inicial recomendada es de 60 mg de omeprazol al día. La dosis deberá ajustarse individualmente, debiendo continuarse el tratamiento durante el tiempo que clínicamente esté aconsejado. Todos los pacientes con lesiones severas y respuestas inadecuadas a otras terapias, se han controlado eficazmente con este tratamiento y más del 90% de los pacientes se han mantenido con dosis diarias de 20-120 mg. Dosis superiores a 80 mg/día deberán fraccionarse y administrarse en dos tomas al día, una cada 12h.

Función renal alterada: En pacientes con deterioro de la función renal no son necesarios ajustes a la dosificación.

Función hepática alterada: En pacientes con deterioro de la función hepática una dosis de 10-20 mg es generalmente suficiente debido al aumento de la biodisponibilidad y de la vida media plasmática del omeprazol.

Niños: La experiencia en pediatría es reducida.

Ancianos: En pacientes de edad no es necesario realizar ajustes en la dosificación vista anteriormente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al omeprazol o a alguno de los excipientes.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando haya sospecha de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno ya que el tratamiento con omeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La absorción de algunos fármacos puede verse alterada debido a la acidez intragástrica reducida. Por ello, cabe esperar que la absorción de ketoconazol disminuya durante el tratamiento con omeprazol, al igual que ocurre durante el tratamiento con otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos.

El omeprazol se metaboliza en el hígado mediante el citocromo P450 2C19 (CYP2C19), por lo que puede prolongar la eliminación de diazepam, warfarina (R-warfarina) y fenitoína, fármacos que se metabolizan por oxidación en el hígado. Se recomienda la monitorización de los pacientes que estén siendo tratados con warfarina, diazepam o fenitoína, pudiendo llegar a ser necesaria una reducción en la dosis. Sin embargo, se ha observado que en pacientes bajo tratamiento continuado con fenitoína, el tratamiento concomitante con 20 mg diarios de omeprazol no produjo alteraciones en la concentración plasmática de aquélla. De forma

similar, el tratamiento concomitante con 20 mg diarios de omeprazol no causó una variación del tiempo de coagulación en pacientes bajo tratamiento continuado con warfarina.

Las concentraciones plasmáticas de omeprazol y claritromicina aumentan durante su administración concomitante.

Los resultados de diversos estudios de interacción de omeprazol con otros medicamentos indican que la administración repetida de 20-40 mg de omeprazol no influye en ningún isoenzima importante de CYP, lo cual se demuestra por la ausencia de interacción metabólica con sustratos de CYP1A2 (cafeína, fenacetina, teofilina), CYP2C9 (S-warfarina, piroxicam, diclofenaco y naproxeno), CYP2D6 (metoprolol, propranolol), CYP2E1 (etanol) y CYP3A (ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol).

No se han observado interacciones con alimentos ni con antiácidos administrados de forma concomitante.

El omeprazol, al igual que otros antiseoretos gástricos potentes, puede reducir la absorción oral de vitamina B₁₂ (cobalamina). Aunque no es previsible que esta interacción provoque estados carenciales de cobalamina, deberá tenerse en cuenta especialmente en pacientes con bajos niveles basales de cobalamina, sugiriéndose la administración parenteral de vitamina B₁₂ en estos casos. Existen datos contradictorios sobre la existencia de interacción entre omeprazol y ciclosporina. Por ello, deberán controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes tratados con omeprazol, ante el hipotético riesgo de que puedan aumentar de forma marcada.

Además del diazepam, el omeprazol puede inhibir el metabolismo hepático de algunas otras benzodiazepinas, como triazolam o flurazepam, incrementando el riesgo de alteraciones psicomotrices provocadas por estas últimas benzodiazepinas. El omeprazol puede inhibir el metabolismo hepático del disulfiram. Se ha descrito algún caso aislado de rigidez muscular posiblemente relacionado con esta indicación.

4.6. Embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han demostrado evidencia de toxicidad fetal o de efecto teratogénico. No obstante, el omeprazol, al igual que la mayoría de los medicamentos, no se debe administrar durante el embarazo y la lactancia, a menos que su utilización se considere indispensable. La administración a mujeres de dosis de hasta 80 mg en 24 horas durante el parto no ha revelado ninguna reacción adversa del omeprazol sobre el recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es probable que el omeprazol pueda afectar la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

El omeprazol es bien tolerado. Las reacciones adversas son generalmente leves y reversibles. Se han registrado los siguientes efectos secundarios, si bien en la gran mayoría de los casos no se ha podido establecer una relación causal con el tratamiento con omeprazol:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes (1/100, <1/10)
Poco frecuentes (\geq 1/1.000, <1/100)
Raras (\geq 1/10.000, <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: erupciones y/o prurito.

Muy raras: fotosensibilidad, eritema multiforme, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: artralgias, debilidad muscular y mialgia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefaleas.

Raras: mareos, parestesia, somnolencia, insomnio y vértigo.

Muy raras: confusión mental reversible, agitación, depresión y alucinaciones, fundamentalmente en pacientes gravemente enfermos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas/vómitos y flatulencia.

Muy raras: sequedad de boca, estomatitis y candidiasis gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: aumento de los enzimas hepáticos.

Muy raras: encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática severa preexistente; hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática.

Trastornos endocrinos:

Muy raras: ginecomastia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad como por ejemplo urticaria y en casos aislados angioedema, fiebre, broncoespasmo, nefritis intersticial y shock anafiláctico.

Trastornos oculares:

Muy raras: visión borrosa

Otras:

Raras: malestar general.

Muy raras: aumento de la sudoración, edema periférico, y alteración del gusto e hiponatremia.

4.9. Sobredosis

Dosis únicas orales de hasta 400 mg no han ocasionado síntomas severos, ni ha sido preciso un tratamiento específico. La tasa de eliminación no aumentó (cinética de primer orden) con dosis crecientes y no fue preciso un tratamiento específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones
Código ATC: A02BC01

El omeprazol es una mezcla racémica de dos enantiómeros activos que reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones 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.

Lugar y mecanismo de acción: 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, es decir, 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. Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden explicarse por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

Efecto sobre la secreción ácida gástrica: La dosificación oral con omeprazol una vez al día produce una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica diurna y nocturna, consiguiéndose un efecto máximo en los 4 primeros días de tratamiento. En pacientes con úlcera duodenal se mantiene a partir de este momento un descenso medio de la acidez intragástrica de 24 horas de al menos un 80% con 20 mg de omeprazol y de al menos un 92% con 40 mg, con una reducción media de la excreción media ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina de alrededor del 70% a las 24 horas de la administración de 20 mg y del 85% tras la administración de 40 mg. Dosis de 20-40 mg de omeprazol mantienen el pH gástrico por encima del que se considera clínicamente relevante (pH 3-4) para la curación-cicatrización de la úlcera gástrica, duodenal y esofágica, manteniendo las condiciones del medio gástrico durante un tiempo suficiente con pautas de administración de dosis única diaria. Como consecuencia de la menor secreción ácida y de la acidez intragástrica, el omeprazol reduce y/o 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.

En un estudio no controlado en niños (entre 1 mes y 16 años de edad) con esofagitis severa por reflujo se obtuvo una importante mejoría en el nivel de esofagitis en el 90% de los casos, tras un tratamiento de tres meses con omeprazol por vía oral y con dosis de 0,7 a 1,4 mg/kg/día (niños con más de 20 kg de peso, 20 mg; entre 10 y 20 kg de peso, 10 mg). El tratamiento redujo considerablemente los síntomas de reflujo, aunque el 4% de los pacientes seguía padeciendo regurgitación y/o vómitos al final de la fase de curación.

Efecto sobre Helicobacter pylori: *Helicobacter pylori* está asociado a las úlceras pépticas, incluyendo la úlcera duodenal y gástrica, en las que, alrededor del 95% y el 70% de pacientes, respectivamente, se hallan infectados por dicha bacteria. *Helicobacter pylori* es un factor importante para el desarrollo de gastritis. Este junto con la acidez gástrica son los factores principales para el desarrollo de úlceras pépticas. Asimismo, se ha descrito la relación causal de *Helicobacter pylori* y el desarrollo de carcinoma gástrico. El omeprazol posee un efecto bactericida sobre *Helicobacter pylori* in vitro. La erradicación de *Helicobacter pylori* con

omeprazol y antibióticos va asociada a un rápido alivio de los síntomas, una elevada tasa de cicatrización de las lesiones en la mucosa y una remisión prolongada de las úlceras pépticas, reduciéndose así la aparición de complicaciones como el sangrado gastrointestinal y la necesidad de administración prolongada de antiseoretos.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

Durante el tratamiento a largo plazo, se ha registrado un leve aumento de la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Dichos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción ácida, siendo de carácter benigno y reversible.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución: El omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto se administra en forma de microgránulos con recubrimiento entérico y encapsulados. La absorción tiene lugar en el intestino delgado completándose, usualmente, a las 3-6 horas. Los parámetros AUC y Cmax son proporcionales para un rango de dosis hasta 40 mg. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral es, aproximadamente, del 35% a las dosis de 20-40 mg, incrementándose hasta, aproximadamente, el 60% después de la administración repetida una vez al día. El volumen de distribución aparente en sujetos sanos es, aproximadamente, 0,3 l/Kg, observándose también un valor similar en pacientes con insuficiencia renal. En ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática, el volumen de distribución es ligeramente menor. La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95%.

Metabolismo y excreción: La vida media de eliminación en plasma del omeprazol es habitualmente inferior a una hora y no se producen cambios en la vida media durante el tratamiento prolongado. El omeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente en el hígado. La mayor parte de su metabolismo depende del isoenzima específico CYP2C19 (S-mefenitoína hidroxilasa) expresado polimórficamente, responsable de la formación de hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma. De acuerdo con ello, como consecuencia de una inhibición competitiva, existe la posibilidad de interacción metabólica fármaco-fármaco entre omeprazol y otros sustratos para el CYP2C19. Los resultados de diversos estudios de interacción de omeprazol con otros medicamentos indican que la administración repetida de 20-40 mg de omeprazol no influye en ningún isoenzima importante de CYP, lo cual se demuestra por la ausencia de interacción metabólica con sustratos de CYP1A2 (cafeína, fenacetina, teofilina), CYP2C9 (S-warfarina, piroxicam, diclofenaco y naproxeno), CYP2D6 (metoprolol, propanolol), CYP2E1 (etanol) y CYP3A (ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol, eritromicina, budesonida).

No se han encontrado metabolitos con efecto sobre la secreción ácida gástrica. 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. En pacientes con una función renal reducida, no se modifican la biodisponibilidad sistémica y la eliminación del omeprazol. En aquellos con alteraciones de la función hepática se observa un incremento del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, pero con la dosis diaria no se ha encontrado una tendencia del omeprazol a acumularse.

Niños: Los datos disponibles en niños (de más de 1 año) sugieren que la farmacocinética, dentro del rango de dosis recomendado, es similar a la descrita en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios sobre toxicidad aguda con dosis única y los estudios con dosis repetidas, por vía oral e intravenosa, han puesto de manifiesto un amplio margen de seguridad entre la dosis

terapéutica normal de omeprazol en el hombre (1-2 $\mu\text{mol/kg}$ = 0,35-0,7 mg/kg) y las dosis tóxicas en animales.

En estudios realizados en ratas a lo largo de su ciclo de vida se ha observado hiperplasia y carcinoides de células gástricas tipo enterocromafin. 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_2 , 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

Hipromelosa (E-464), fosfato disódico dihidrato, talco (E-553b), dióxido de titanio (E 171), dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico acrilato de etilo (1:1), trietilcitrate (E-1050) y esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz). Cápsula: dióxido de titanio (E 171), agua, gelatina.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C y conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio/aluminio. Cada envase contiene 14, 28 o 500 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de 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

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II
Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.654

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

Septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2009