

# REFLUPRAZOL

Omeprazol

Cápsulas con microgránulos gastroresistentes 20 mg

Vía de administración oral

**Venta bajo receta**

## Fórmula:

Cápsulas con microgránulos gastroresistentes 20 mg

Cada cápsula con microgránulos gastroresistentes contiene:

Omeprazol 20 mg.

Excipientes: Manitol 20,06 mg; Azúcar ordinaria 103,368 mg; Azúcar especial 15,104 mg; Lauril sulfato de Sodio 0,59 mg; Fosfato disódico 2,832 mg; Carbonato de Calcio 7,552 mg; Talco 3,776 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 12,98 mg; Copolímero de Ácido metacrílico tipo C (L30D) 42,716 mg; Dietilftalato 5,192 mg; Dióxido de Titanio 0,944 mg; Polisorbato 80 0,5664 mg; Hidróxido de Sodio 0,2832 mg.

## Acción terapéutica:

Antiulceroso.

## Propiedades farmacodinámicas:

Omeprazol, es una mezcla racémica de dos enantiómeros activos, reduce la secreción ácida gástrica por un mecanismo de acción altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba productora de ácido gástrico en la célula parietal. Actúa rápidamente y produce un control reversible de la inhibición de la acidez gástrica con una sola dosis diaria.

## Sitio y mecanismo de acción:

Omeprazol es una base débil y es concentrada y transformada en la forma activa en el medio altamente ácido de los canaliculos intracelulares dentro de la célula parietal, donde inhibe la enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa (bomba de ácido). Este efecto en la etapa final del proceso de formación del ácido gástrico, depende de la dosis y produce una inhibición altamente efectiva de la secreción ácida, tanto basal como estimulada, independientemente del estímulo. Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden ser explicados por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

## Efectos sobre la secreción ácida gástrica:

Una dosis oral diaria de REFLUPRAZOL produce una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica durante el día y la noche, con un efecto máximo que se obtiene dentro de los 4 días de tratamiento. Con REFLUPRAZOL 20 mg, en pacientes con úlcera duodenal, se logra una disminución promedio de por lo menos el 80% de la acidez intragástrica en 24 hs, que se mantiene con un promedio de disminución en la secreción ácida pico luego de la estimulación con pentagastrina de alrededor del 70%, 24 hs después de la dosis.

En los pacientes con úlcera duodenal la administración oral de REFLUPRAZOL 20 mg mantiene el pH intragástrico de  $\geq 3$  por un tiempo promedio de 17 hs de las 24 hs del día. Como consecuencia de la reducción de la secreción ácida y acidez intragástrica, REFLUPRAZOL reduce/normaliza la exposición del esófago a la acidez en pacientes con reflujo gastroesofágico.

La inhibición de la secreción ácida está relacionada con el área bajo la curva concentración-tiempo de omeprazol y no con la concentración plasmática de la droga en un momento dado.

No se ha observado taquiflaxia durante el tratamiento con REFLUPRAZOL.

## Efecto sobre el Helicobacter pylori:

El H. pylori está asociado con la enfermedad ácida péptica, incluyendo úlcera duodenal y gástrica, donde aproximadamente el 95% y 70% de los pacientes respectivamente, están infectados con esta bacteria. En tales pacientes, el H. pylori es el principal factor de desarrollo de la gastritis. El H. pylori junto con la acidez gástrica es el principal factor en el desarrollo de la úlcera péptica. También se ha encontrado que el H. pylori juega un rol causal en el desarrollo de carcinoma gástrico.

Omeprazol tiene un efecto bactericida sobre el H. pylori in vitro. La erradicación del H. pylori con omeprazol y antimicrobianos está asociada con un rápido alivio de los síntomas, altos porcentajes de curación de las lesiones mucosas y la remisión por tiempo prolongado de la enfermedad ulcerosa péptica reduciendo así las complicaciones, tales como hemorragia gastrointestinal y necesidad del tratamiento antisecretoario prolongado.

## Propiedades farmacocinéticas:

Absorción y Distribución: omeprazol es lábil al ácido y por lo tanto se administra por vía oral en cápsulas conteniendo gránulos con capa entérica. La absorción tiene lugar en el intestino delgado y generalmente es completa dentro de las 3-6 horas. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral única de omeprazol es aproximadamente 35%. Después de administraciones reiteradas una vez por día, la biodisponibilidad se incrementa hasta aproximadamente 60%. El volumen de distribución aparente en sujetos sanos, es de aproximadamente 0,3 l/kg y se han visto valores similares en pacientes con insuficiencia

renal. En ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática, el volumen de distribución está ligeramente disminuido. La ingesta concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad. La unión de la droga a las proteínas plasmáticas es de alrededor del 95%.

## Eliminación y metabolismo:

La vida media de eliminación plasmática de omeprazol es usualmente de menos de 1 hora y no se han observado cambios en la vida media durante el tratamiento prolongado.

Omeprazol es totalmente metabolizado por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente en el hígado. La mayor parte de su metabolito depende de una isoforma específica CYP2C19 (S-mefenitoina hidroxilasa), responsable de la formación del hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma.

No se han encontrado metabolitos con efectos sobre la secreción ácida.

Casi el 80% de los metabolitos son excretados en la orina y el resto en las heces, originados primariamente de la secreción biliar.

La biodisponibilidad sistémica y eliminación de omeprazol no está alterada en pacientes con función renal disminuida. El área bajo la curva concentración en plasma-tiempo, es mayor en los pacientes con función hepática alterada, pero no se ha encontrado una tendencia a la acumulación de omeprazol con dosis única diaria.

## Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:

Durante el tratamiento prolongado, se ha informado que a veces aumenta la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos son benignos y parecen ser reversibles. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida.

## Indicaciones y usos:

REFLUPRAZOL: está indicado para el tratamiento de:

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.
- Erosiones o úlceras duodenales o gástricas asociadas con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- Tratamiento de la úlcera duodenal asociada a H. pylori.
- Esofagitis por reflujo.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Pacientes con riesgo de aspiración del contenido gástrico durante la anestesia general/profilaxis de la aspiración ácida.

## Posología y forma de administración:

- Enfermedad esofágica por reflujo incluyendo esofagitis por reflujo: generalmente la dosificación es de 20 mg de REFLUPRAZOL una vez al día. La mayoría de los pacientes se curan después de 4 semanas. Para aquellos pacientes que no se curaron completamente luego del curso inicial, la cura ocurre generalmente con otras 4-8 semanas de tratamiento. REFLUPRAZOL ha sido también utilizado en dosis de 40 mg una vez al día, en pacientes con reflujo refractorio de otras terapias. La cura, usualmente, ocurre dentro de las 8 semanas de tratamiento. Los pacientes pueden continuar con una dosificación de 20 mg diarios.
  - Enfermedad ácida por reflujo: para el tratamiento a largo plazo, se recomienda REFLUPRAZOL 10 mg una vez al día, aumentando a 20 mg si reaparecen los síntomas.
  - Úlceras gástricas duodenales y benignas: generalmente la dosis usual es de 20 mg de REFLUPRAZOL una vez al día. La mayoría de los pacientes con úlcera duodenal se curan luego de 4 semanas y los pacientes con úlcera gástrica benigna se curan después de 8 semanas. En casos severos o recurrentes, la dosis se puede aumentar a 40 mg diarios. Para la terapia a largo plazo de pacientes con una historia de úlcera duodenal recurrente, se recomienda una dosis de 20 mg de REFLUPRAZOL una vez al día. Para la prevención de recaídas en pacientes con úlcera duodenal, la dosis recomendada de REFLUPRAZOL 10 mg una vez al día, aumentando a 20 mg diarios si los síntomas reaparecen.
  - Grupos de riesgo de recaída de úlcera recurrente: aquellos con infección de Helicobacter pylori, pacientes más jóvenes (< 60 años), aquellos cuyos síntomas persisten por más de un año y fumadores. Estos pacientes requerirán una terapia inicial a largo plazo con REFLUPRAZOL 20 mg diarios, disminuyendo en caso de ser necesario a 10 mg una vez al día.
  - Dispepsia relacionada con acidez: la dosis usual de REFLUPRAZOL es de 10 mg ó 20 mg una vez al día, dependiendo de la severidad y persistencia de los síntomas. Los pacientes que no responden al término de 4 semanas o que recaen poco tiempo después, deben ser investigados.
  - Para el tratamiento de úlceras gástricas, úlceras duodenales o erosiones gastroduodenales asociadas a AINES: la dosis recomendada de REFLUPRAZOL es de 20 mg diarios. La resolución de los síntomas es rápida y en la mayoría de los pacientes la curación ocurre dentro de las 4 semanas. En aquellos pacientes en quienes no se ha logrado la curación completa después del curso inicial, la cura ocurre generalmente con 4 semanas adicionales de tratamiento.
- Para la profilaxis de úlceras gástricas, úlceras duodenales, erosiones gastroduodenales y síntomas dispepticos asociados a AINES, en pacientes con una historia anterior de lesiones gastroduodenales que requieren un tratamiento continuo con AINES: la dosis recomendada de REFLUPRAZOL es de 20 mg diarios. Regímenes de erradicación Helicobacter pylori (Hp) en enfermedad ulcerosa péptica: se recomienda REFLUPRAZOL en una dosis de 40 mg diarios o 20 mg dos veces al día en asociación con agentes antimicrobianos según lo detallado a continuación:*
- Regimen de triple terapia en enfermedad ulcerosa duodenal: REFLUPRAZOL y las siguientes combinaciones antimicrobianas: amoxicilina 500 mg y metronidazol 400 mg, ambos tres veces al día durante una semana o claritromicina 250 mg y metronidazol 400 mg (o tinidazol 500 mg) ambos dos veces al día durante una semana o amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg ambos dos veces al día durante una semana.

-Regimen de doble terapia en enfermedad ulcerosa duodenal: REFLUPRAZOL y amoxicilina 750 mg a 1 g dos veces al día durante dos semanas. Alternativamente, REFLUPRAZOL y claritromicina 500 mg tres veces al día durante dos semanas.

-Regimen de doble terapia en enfermedad ulcerosa gástrica: REFLUPRAZOL y amoxicilina 750 mg a 1 g dos veces al día durante dos semanas.

En cada regimen, si los síntomas reaparecen y el paciente es Hp positivo, la terapia puede repetirse o puede utilizarse uno de los regimenes alternativos; si el paciente es Hp negativo, ver posología para Enfermedad ácida por reflujo.

Para asegurar la cura en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica activa, ver las recomendaciones para Úlcera gástrica duodenal benigna.

**Profilaxis de aspiración ácida:** para los pacientes que se considera que tienen riesgo de aspiración del contenido gástrico durante la anestesia general, la dosis recomendada es REFLUPRAZOL 40 mg la tarde previa a la cirugía, seguido por REFLUPRAZOL 40 mg 2-6 horas antes de la cirugía.

- Síndrome de Zollinger – Ellison: la dosis inicial recomendada es de 60 mg de REFLUPRAZOL una vez al día. La dosificación se debe ajustar individualmente y continuar el tratamiento clínicamente indicado. Más del 90% de los pacientes con enfermedad severa y respuesta inadecuada a otras terapias han sido controlados efectivamente con dosis de 20–120 mg diarios. Con dosis mayores a 80 mg diarios, la dosis debe ser dividida y administrada dos veces al día.

- Ancianos: no se requiere ajustar la dosis.

- Niños: la experiencia de uso de REFLUPRAZOL en niños es limitada. En niños mayores a 2 años con esofagitis por reflujo severa, se recomienda REFLUPRAZOL para la cura y alivio de los síntomas con un rango de dosis de 0,7–1,4 mg/kg/día hasta un máximo de 40 mg/día durante 4-12 semanas. Los datos indican que aproximadamente el 65% de los niños experimentan alivio del dolor con este regimen de dosis.

Para niños de 2-6 años, la cápsula se puede abrir. Ver Pacientes con dificultades para tragar.

- Función renal deteriorada: no se requiere ajustar a la dosis en pacientes con la función renal deteriorada.

- Función hepática deteriorada: dado que en pacientes con la función hepática deteriorada, puede aumentar la biodisponibilidad y la vida media, se requiere ajustar la dosificación con una dosis diaria máxima de 20 mg.

- Pacientes con dificultades para tragar: las cápsulas pueden ser abiertas y tragar solamente el contenido y suspender en una pequeña cantidad de jugo de frutas o yogur y mezclar suavemente.

Importante: el contenido de las cápsulas no se debe pulverizar ni masticar.

#### Contraindicaciones:

Esta contraindicado en aquellas pacientes con hipersensibilidad al omeprazol.

#### Advertencias y precauciones especiales:

La disminución de la acidez gástrica debido a cualquier medio, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento gástrico de las bacterias presentes normalmente en el aparato gastrointestinal. El tratamiento con drogas que reducen la acidez puede conducir a un riesgo ligeramente creciente de infecciones gastrointestinales, tales como Salmonella y Campylobacter.

#### Reacciones adversas:

En general omeprazol es bien tolerado y las reacciones adversas generalmente son leves y reversibles. Los siguientes efectos han sido informados como efectos adversos en ensayos clínicos o durante su uso rutinario, pero en muchos casos no ha sido establecida la relación causal con el tratamiento con omeprazol.

- Piel: raramente rash y/o prurito. En casos aislados fotosensibilidad, eritema multiforme, alopecia.

- Músculo esquelético: en casos aislados artralgias, debilidad muscular, mialgias.

- Sistema nervioso central y periférico: cefaleas. Raramente mareos, parestias, somnolencia, insomnio y vértigo. En casos aislados confusión mental reversible, agitación, depresión, alucinaciones, predominantemente en pacientes severamente enfermos.

- Gastrointestinal: diarrea, constipación, dolor abdominal, náuseas/vómitos y flatulencia. En casos aislados sequedad de boca, estomatitis y candidiasis gastrointestinal.

- Hepático: muy raramente aumento en las enzimas hepáticas. En casos aislados encefalopatías en pacientes con enfermedad hepática severa preexistente, hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática.

- Endócrino: en casos aislados ginecomastia.

- Hematológico: en raros casos leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia.

- Otros: raramente malestares. Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo urticaria (esporádicamente) y en casos aislados angioedema, fiebre, broncoespasmo, nefritis intersticial y shock anafiláctico. En casos aislados aumento de la sudoración, edema periférico, visión borrosa, alteración del gusto, apistaxis, taquicardia, palpitaciones, precordialgia, hipertensión arterial, hipoglucemia, aumento de peso, temblor, proteinuria y hematuria.

#### Interacciones:

La absorción de algunas drogas puede estar alterado debido a la disminución de la acidez intragástrica. Puede predecirse que la absorción de ketoconazol disminuirá durante el tratamiento con omeprazol, así como sucede durante el tratamiento con otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos. REFLUPRAZOL no produce interacción al ser administrado concomitantemente con los alimentos y los antiácidos.

Como omeprazol es metabolizado en el hígado a través del citocromo P450 2C19 (CYP2C19), puede prolongar la eliminación del diazepam, warfarina (R-warfarina) y fenitoína. Se recomienda el monitoreo de los pacientes que reciben warfarina y fenitoína y puede ser necesario una reducción de la dosis. Sin embargo, el tratamiento concomitante

con REFLUPRAZOL 20 mg por día no modificó la concentración en sangre de la fenitoína en pacientes en tratamiento continuo con esta droga. Similarmente el tratamiento concomitante con REFLUPRAZOL 20 mg por día no modificó el tiempo de coagulación en pacientes en tratamiento continuo con warfarina.

Las concentraciones en plasma de omeprazol y claritromicina son incrementados durante la administración concomitante. Los resultados de los estudios de interacción con REFLUPRAZOL vs otras drogas indican que omeprazol 20-40 mg administrados en forma repetida, no influyen sobre ninguna otra isoforma relevantes de CYP, como se ha demostrado por falta de interacción metabólica con sustratos para CYP1A2 (cafeína, fenacetina, teofina) CYP2C9 (S-warfarina, piroxicam, diclofenac y naproxeno), CYP2D6 (metoprolol, propranolol), CYP2E 1 (etanol) y CYP3A (ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol). El tratamiento simultáneo con omeprazol y digoxina en sujetos sanos incrementa la biodisponibilidad de la digoxina como una consecuencia del pH intragástrico elevado.

#### Embarazo y lactancia:

No hay evidencias sobre la seguridad de REFLUPRAZOL en el embarazo humano. Estudios en animales no han revelado efectos teratogénicos, pero estudios de reproducción han revelado reducción del peso de la cría. Evitar durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa segura.

No hay información disponible sobre el pasaje de REFLUPRAZOL a la leche materna o sus efectos sobre el recién nacido. Por lo tanto, el amamantamiento debe continuarse solo si el uso de REFLUPRAZOL se considera esencial.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

No es probable que omeprazol afecte la capacidad de conducir y usar máquinas.

#### Sobredosis:

Dosis orales únicas de hasta 400 mg de omeprazol no han ocasionado ningún síntoma severo. La velocidad de eliminación no varió (cinética de 1° orden) con dosis mayores y no fue necesario ningún tratamiento específico. Omeprazol se une ampliamente a las proteínas y por lo tanto no es dializable. En caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

#### Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Tel.: (011) 4962 6666 / 2247

#### Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas

Tel.: (011) 4654 6648

#### Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

Tel.: (011) 4961 8447

#### Conservación:

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25 °C) y proteger de exposición directa de la luz.

#### Presentación:

Cápsulas con microgránulos gastroresistentes 20 mg; envase conteniendo 30 y 90 cápsulas con microgránulos gastroresistentes.

#### MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

1007604

Emisión: 04/21

Revisión: 08/11

SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N° 19, Km 204

Córdoba, CP: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 52.167

Elaborado en Argentina

☎ 0810 - 444 - 32267

🌐 www.savant.com.ar

**SAVANT**