

OPKO CHILE S.A.

MONOGRAFÍA CLÍNICA

**IMAROZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg, CON
SOLVENTE**

Subdepartamento Registros y Autorizaciones Sanitarias

DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO

IMAROZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg, CON SOLVENTE
OMEPRAZOL

COMPOSICIÓN

Cada **frasco ampolla** con liofilizado contiene: **Omeprazol (como sal Sódica) 40 mg**

Excipientes: Manitol, hidróxido de sodio, **c.s.**

Cada ampolla con solvente contiene: Agua estéril para inyectables 10mL

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Parenteral (vía intravenosa)

CLASIFICACIÓN

Inhibidor de la bomba de protones

Grupo Farmacoterapéutico: Código ATC: A02B C01

FARMACODINAMIA

Omeprazol reduce la secreción ácida gástrica a través de un único mecanismo de acción. Es un inhibidor específico de la bomba de protones gástrica en la célula parietal. Actúa rápidamente y produce un control de la secreción gástrica reversible con una dosis al día.

La administración intravenosa (IV) de Omeprazol resulta en una reducción inmediata de la acidez gástrica y una disminución media sobre 24 horas de aproximadamente el 90% en pacientes con ulceras duodenal. Una dosis única de 40 mg IV tiene un efecto similar sobre la acidez gástrica durante un período de 24 horas a la de una dosis oral repetida con 20 mg. Una dosis mayor de 60 mg IV dos veces al día han sido usados en un estudio clínico en pacientes con síndrome Zollinger - Ellison.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Omeprazol es absorbido rápidamente, pero de forma variable, después de una dosis oral. La absorción no es significativamente afectada por la comida. Omeprazol es lábil al ácido y la farmacocinética de las diferentes fórmulas desarrolladas para mejorar la biodisponibilidad oral puede variar. La absorción de Omeprazol también aparece ser dosis dependiente; se ha reportado que una dosis mayor a 40 mg produce un aumento no lineal de las concentraciones debido a que su metabolismo de primer paso es saturable.

Distribución

El volumen aparente de distribución en sujetos sanos es aproximadamente 0,3 L/kg y un valor similar es también visto en pacientes con insuficiencia renal. En ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática, el volumen de distribución disminuye levemente. El enlace a proteínas plasmáticas de Omeprazol es alrededor del 95%.

Metabolismo

La vida media promedio de la fase terminal de la curva de concentración plasmática-tiempo luego de la administración IV de Omeprazol es de aproximadamente 40 minutos; siendo clearance plasmático total de 0,3 a 0,6 L/min. No hay cambios en la vida media durante el tratamiento.

Omeprazol es completamente metabolizado por el sistema citocromo P450, principalmente en el hígado. La mayor parte de su metabolismo es dependiente del isoformo específico CYP2C19 (S-mefenitoína hidroxilasa), responsable de la formación de hidroxiomeprazol, mayor metabolito plasmático. No se ha encontrado que este metabolito tenga efecto sobre la secreción ácida gástrica.

Excreción

Casi el 80% de una dosis administrada IV es excretada como metabolitos en la orina, y el remanente es encontrado en las heces, primariamente originarios de la secreción biliar.

La eliminación de Omeprazol no se ve modificada en pacientes con función renal reducida. La vida media de eliminación aumenta en pacientes con función renal dañada, pero Omeprazol no ha mostrado ninguna acumulación con una dosis oral diaria.

INFORMACIÓN SOBRE EL USO DEL MEDICAMENTO

Indicaciones

Se utiliza cuando la vía oral no está disponible, en las siguientes patologías: Úlcera gástrica y duodenal, síndrome de Zollinger-Ellison, hemorragias gastrointestinales, prevención del síndrome de aspiración pulmonar de ácido gástrico en pacientes anestesiados, prevención del sangrado en pacientes gravemente enfermos y esofagitis por reflujo gastroesofágico.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Como alternativa al tratamiento por vía oral

En pacientes en los que no está indicada la administración por vía oral, se recomienda administrar Imaroz liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente por vía IV una vez al día hasta que la administración por vía oral sea posible.

Por lo general, la duración del tratamiento endovenoso es corta y la transferencia al tratamiento por vía oral debe hacerse lo antes posible.

En pacientes con síndrome de Zollinger - Ellison la dosis inicial recomendada de Omeprazol por vía IV 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.

Alteración de la función hepática:

En pacientes con alteración de la función hepática puede verse aumentada la disponibilidad biológica e incrementarse la semivida plasmática del Omeprazol. En estos pacientes puede ser suficiente una dosis de 10-20 mg diarios.

Adulto mayor (>65 años de edad):

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Población pediátrica:

Solo se dispone de limitada experiencia en el uso de Omeprazol inyectable en niños. La seguridad y eficacia de Omeprazol no ha sido establecida para pacientes pediátricos.

Modo de uso

- La reconstitución de Imaroz liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente debe llevarse a cabo añadiendo 10 mL de solvente agua para inyectables al frasco ampolla.
- Para perfusiones intravenosas Imaroz liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente previamente reconstituido deberá ser diluido en 100 mL de Solución de Dextrosa 5% o 100 mL de Solución de Cloruro de Sodio 0,9%.

TANTO LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS COMO DILUIDAS EN SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0,9% O DEXTROSA AL 5% SON ESTABLES DURANTE 4 HORAS SI SE ALMACENAN EN REFRIGERACIÓN (ENTRE 2°-8°C), SIEMPRE Y CUANDO LAS DILUCIONES SE REALICEN EN CONDICIONES ASEPTICAS CONTROLADAS Y VALIDADAS. TRANSCURRIDO ESTE TIEMPO EL PRODUCTO DEBE SER DESECHADO EN SU TOTALIDAD.

- Imaroz liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente por vía intravenosa debe ser administrado como inyección sobre 5 minutos o por perfusión IV durante 20-30 minutos.
- Para profilaxis de aspiración de ácido se recomienda administrar 40 mg una hora antes de la cirugía.

contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes incluidos de la fórmula de Imaroz liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente.

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

Enfermedad hepática crónica.

Advertencias

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.

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.

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*.

Se ha observado ocasionalmente la aparición de gastritis atrófica en biopsias de cuerpos gástricos de pacientes tratados a largo plazo con Omeprazol y Esomeprazol.

Hipomagnesemia

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 recomienda tener presente esta reacción adversa, que aunque es poco frecuente, puede resultar potencialmente grave, pudiendo presentarse síntomas como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de pacientes tratados, 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 pueden 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.

Riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral

Los IBP en dosis altas y durante tratamientos prolongados (de más de un año), pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los IBP 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: La experiencia de uso con Omeprazol es limitada. Se han reportado hechos esporádicos de anormalidades congénitas en recién nacidos de mujeres que recibieron Omeprazol durante el embarazo. El beneficio potencial del uso de este medicamento durante el embarazo debe ser evaluado respecto al posible riesgo.

Lactancia: El omeprazol se excreta en la leche materna, pero no es probable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas. Se recomienda evaluar el beneficio versus el potencial riesgo antes de comenzar su uso, y considerar si se suspende la lactancia o se discontinua el fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre.

Adultos mayores (>65 años de edad)

La velocidad de eliminación de omeprazol fue algo disminuida en ancianos y la biodisponibilidad aumentó.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es probable que Imaroz liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Pueden aparecer reacciones adversas a medicamentos tales como mareo y alteraciones visuales. Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas.

INTERACCIONES

El uso de Omeprazol puede afectar 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 notoriamente cuando se administran conjuntamente con Omeprazol. La administración concomitante de Omeprazol con nelfinavir está contraindicada.

No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con IBP. Si se estima que la combinación de atazanavir con un IBP 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.

Digoxina:

El tratamiento concomitante de Omeprazol y digoxina en sujetos sanos aumenta la biodisponibilidad de la digoxina en un aproximadamente 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 ancianos.

Clopidogrel:

El uso de Omeprazol disminuye la disponibilidad de clopidogrel en aproximadamente un 40%, provocando una menor inhibición media de agregación plaquetaria. Administrar el clopidogrel y el Omeprazol en distintos momentos no impide su interacción, ya que es probable que esté impulsada por el efecto inhibitorio del Omeprazol sobre CYP2C19.

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 warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína.

Cilostazol:

El Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio de grupos cruzados, aumentó la Cmax 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.

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.

Tacrolimús

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

Efectos de otros principios activos sobre la farmacocinética del Omeprazol
Las drogas que pueden ser afectadas por los IBP incluyen agentes:

Inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4:

Puesto que el Omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, los medicamentos que inhiben estas enzimas (como la claritromicina y el voriconazol) pueden conducir a un aumento de las concentraciones séricas de 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 su metabolismo.

Reacciones adversas

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

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

IMAROZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg, CON SOLVENTE
Monografía clínica

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 se puede estimar en función 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
Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	insomnio
Raras	Agitación, confusión, depresión
Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	
Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos
Raras	Sequedad de boca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Aumento de las 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, exantema, urticaria
Raras	Alopecia, fotosensibilidad

**IMAROZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg, CON
SOLVENTE**
Monografía clínica

Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculos esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral
Raras	Artralgias, mialgia
Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
Raras	Nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Malestar general, edema periférico
Raras	Aumento de la sudoración

SOBREDOSIS Y SU TRATAMIENTO

En estudios clínicos se han evaluado dosis IV de hasta 270 mg en un día y dosis de hasta 650 mg en tres días sin que se observaran reacciones adversas en función de la dosis.

Síntomas: mareos, apatía, cefalea, taquicardia, náuseas, vómitos, flatulencia, diarreas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Almacenar en su envase original, en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C, protegido de la luz

NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN SU ENVASE.

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

OPKO Chile S.A.

Av. El parque 1307, Módulo 9, núcleo empresarial ENEA. Pudahuel. Santiago-Chile
www.opko.cl