

## PROYECTO DE PROSPECTO

# Ulcozol Suspensión

Omeprazol 0,2 %

Bicarbonato de Sodio 16,8 %

Polvo para Suspensión Oral

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



### FÓRMULA

Cada 100 ml de Suspensión Oral contiene: Omeprazol 200 mg, Bicarbonato de Sodio 16,8 g. Excipientes: Sucralosa, Alginato Sódico, Almidón de Maíz Seco, Manitol, Esencia de Frutilla, Esencia de Menta Piperita, Masking Flavor, Benzoato de Sodio, Goma Xantán, Azúcar.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiulceroso. Inhibidor de la secreción ácida gástrica. Inhibidor de la bomba de protones (IBP). Antiácido. Código ATC: A02BC01.

### INDICACIONES

-Tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal activa. La mayoría de los pacientes se curan dentro de las cuatro semanas. Algunos pacientes pueden necesitar cuatro semanas más de tratamiento.

-Tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) de la úlcera gástrica activa benigna.

-Tratamiento de la pirosis y otros síntomas asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) por hasta 4 semanas.

-Tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) de la esofagitis erosiva (EE) debida a enfermedad por reflujo gastroesofágico mediada por ácido que se ha diagnosticado mediante endoscopia. No se ha establecido la eficacia de la asociación Omeprazol / Bicarbonato de Sodio utilizado durante más de 8 semanas en pacientes con EE. Si un paciente no responde a las 8 semanas de tratamiento, pueden administrarse 4 semanas de tratamiento adicionales.

Si hay recurrencia de EE o síntomas de ERGE (por ejemplo acidez gástrica), puede considerarse la posibilidad de administrar ciclos adicionales de 4 a 8 semanas de Omeprazol / Bicarbonato de Sodio.

-Mantenimiento de la curación de la EE debida a ERGE mediada por ácido. Los estudios controlados no se extienden más allá de los 12 meses.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

### **Acción farmacológica**

El Omeprazol pertenece a una clase de compuestos antisecretores, los benzimidazoles sustituidos, que suprimen la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición específica del sistema enzimático H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa en la superficie secretora de las células parietales gástricas. Dado que este sistema enzimático se considera la bomba de ácido (protones) dentro de la mucosa gástrica, el Omeprazol se ha caracterizado como un inhibidor de la bomba de ácido gástrico, en el sentido de que bloquea el paso final de la producción de ácido. Este efecto está relacionado con la dosis y conduce a la inhibición de la secreción ácida tanto basal como estimulada, independientemente del estímulo.

El Bicarbonato de Sodio es un agente alcalinizante sistémico y a nivel digestivo actúa localmente neutralizando el exceso de ácido, gracias al incremento del pH por disminución de las concentraciones de hidrogeniones (cada mEq de ácido es neutralizado por 84 mg de Bicarbonato de Sodio). El Bicarbonato de Sodio es utilizado como antiácido estomacal, permitiendo el alivio de síntomas relacionados al exceso de ácido gástrico.

El aumento del pH protege al Omeprazol de la degradación ácida, mejorando su biodisponibilidad.

### **Farmacocinética**

El Omeprazol es lábil frente a los ácidos y por lo tanto es rápidamente degradado por el ácido gástrico. **Ulcozol Suspensión** Polvo para Suspensión Oral es una formulación de liberación inmediata que contiene Bicarbonato de Sodio para proteger al Omeprazol de la degradación ácida. Esta protección brindada al Omeprazol por el Bicarbonato de Sodio fue corroborada por estudios in vitro.

### **Absorción**

Administrado en la forma recomendada (con el estómago vacío) **Ulcozol Suspensión** comienza a absorberse rápidamente merced a su formulación particular. Su biodisponibilidad absoluta es del 30-40% debido a su metabolismo presistémico. Estos valores se incrementan al 100% en pacientes con disfunción hepática crónica debido a la disminución del primer paso hepático.

La biodisponibilidad del Omeprazol procedente de **Ulcozol Suspensión** aumenta con la administración repetida. Los cambios porcentuales en la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) y el Área Bajo la Curva (ABC) entre el estado estacionario (Día 7) y la dosis única (Día 1) indican que el Omeprazol es un autoinhibidor del CYP2C19 dependiente del tiempo.

### **Distribución**

El volumen de distribución promedio del Omeprazol es de 0,3 l/kg. Este valor es similar en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia renal; en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática es algo menor. Se une a las proteínas plasmáticas en un 95% y su biodisponibilidad no depende de la ingesta de alimentos.

### **Metabolismo**

El Omeprazol es ampliamente metabolizado por el sistema enzimático del citocromo CYP450. La mayor parte de su metabolismo depende del CYP2C19 de expresión polimórfica, responsable de la formación de hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de Omeprazol sulfona.

La vida media plasmática promedio de Omeprazol en sujetos sanos es de aproximadamente 1 hora (rango de 0,4 a 4,2 horas) y el *clearance* corporal total es de 500 a 600 ml/min.

#### **Excreción**

Luego de la administración oral de una dosis única de Omeprazol, la mayor parte de la dosis (alrededor del 77 %) se elimina en la orina transformada en al menos seis metabolitos. Se han identificado dos metabolitos como hidroxioimeprazol y el correspondiente ácido carboxílico. El resto de la dosis fue recuperable en las heces. Esto implica una excreción biliar significativa de los metabolitos del Omeprazol. Se han identificado tres metabolitos en el plasma: los derivados sulfuro y sulfona de Omeprazol, y el hidroxioimeprazol. Estos metabolitos tienen muy poca o ninguna actividad antisecretora.

#### **Poblaciones especiales**

##### *Pacientes de edad avanzada*

La tasa de eliminación del Omeprazol disminuyó levemente en las personas de edad avanzada, aumentando la biodisponibilidad. Casi el 70 % de la dosis se recuperó en la orina como metabolitos del Omeprazol, y no se detectó fármaco inalterado. El *clearance* plasmático del Omeprazol fue de 250 ml/min (aproximadamente la mitad del de los sujetos jóvenes), y su vida media plasmática fue de una hora en promedio, similar a la de los sujetos jóvenes sanos.

##### *Sexo*

No se conocen diferencias en la absorción o excreción del Omeprazol entre sujetos de sexo masculino y femenino.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal crónica (*clearance* de creatinina entre 10 y 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la disposición del Omeprazol fue muy similar a la de los sujetos sanos, aunque hubo un ligero aumento de la biodisponibilidad. Dado que la excreción urinaria es la principal vía de excreción de los metabolitos del Omeprazol, su eliminación se enlentece en proporción a la disminución del *clearance* de creatinina. Este aumento de la biodisponibilidad no se considera clínicamente significativo.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En los pacientes con enfermedad hepática crónica clasificados como Clase A, B y C de Child-Pugh, la biodisponibilidad de Omeprazol aumentó hasta aproximadamente un 100 % en comparación con los sujetos sanos, lo que refleja una disminución del efecto de primer paso, y la vida media plasmática del fármaco aumentó hasta casi 3 horas en comparación con la de los sujetos sanos de 0,5 a 1 hora. El *clearance* plasmático fue en promedio de 70 ml/min, en comparación con un valor de 500 a 600 ml/min en sujetos sanos

#### **Datos preclínicos de seguridad**

En dos estudios de carcinogenicidad de 24 meses en ratas, el Omeprazol a dosis diarias de 1,7, 3,4, 13,8, 44 y 140,8 mg/kg/día (aproximadamente 0,4 a 34,2 veces la dosis humana de 40 mg/día basada en la superficie corporal) produjo carcinoides gástricos de células similares a las enterocromafines (ECL) de forma relacionada con la dosis tanto en ratas machos como en hembras; la incidencia de este efecto fue notablemente mayor en las ratas hembras, que tenían mayores niveles de Omeprazol en sangre. Los carcinoides gástricos rara vez se producen en la rata no tratada. Además, la hiperplasia de células ECL estaba presente en todos los grupos tratados de ambos sexos. En uno de estos estudios, se trató a ratas hembras con 13,8 mg de Omeprazol/kg/día (aproximadamente 3,36 veces la

dosis humana de 40 mg/día basada en la superficie corporal) durante un año, y luego se siguió durante un año más sin el medicamento. No se observaron carcinoides en estas ratas. Se observó una mayor incidencia de hiperplasia de células ECL relacionada con el tratamiento al cabo de un año (94 % de las tratadas *versus* 10 % de las de control). Al segundo año, la diferencia entre las ratas tratadas y las de control era mucho menor (46 % *versus* 26 %), pero seguía mostrando más hiperplasia en el grupo tratado. Se observó adenocarcinoma gástrico en una rata (2 %). No se observó ningún tumor similar en las ratas machos o hembras tratadas durante dos años. En esta cepa de ratas no se ha observado históricamente ningún tumor similar, pero un hallazgo que incluye solo un tumor es difícil de interpretar. En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas Sprague Dawley, se encontraron astrocitomas cerebrales en un pequeño número de machos que recibieron Omeprazol a niveles de dosis de 0,4, 2 y 16 mg/kg/día (aproximadamente 0,1 a 3,9 veces la dosis humana de 40 mg/día basada en la superficie corporal). En este estudio no se observaron astrocitomas en ratas hembras. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas Sprague Dawley, no se encontraron astrocitomas en machos y hembras a la dosis alta de 140,8 mg/kg/día (alrededor de 34 veces la dosis humana de 40 mg/día basada en la superficie corporal). Un estudio de carcinogenicidad del Omeprazol en ratones de 78 semanas de duración no mostró un aumento de la aparición de tumores, pero el estudio no fue concluyente. Un estudio de carcinogenicidad en ratones transgénicos con p53 (+/-) de 26 semanas no fue positivo.

El Omeprazol fue positivo en cuanto a efectos clastogénicos en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos *in vitro*, en uno de dos ensayos de micronúcleos de ratón *in vivo* y en un ensayo de aberración cromosómica en células de médula ósea *in vivo*. El Omeprazol fue negativo en la prueba de Ames *in vitro*, en un ensayo de mutación directa de células de linfoma de ratón *in vitro* y en un ensayo de daño de ADN en hígado de rata *in vivo*.

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratas, se observó un aumento significativo relacionado con la dosis de tumores carcinoides gástricos e hiperplasia de células ECL, tanto en animales machos como en hembras. También se han observado tumores carcinoides en ratas sometidas a fundectomía o a un tratamiento prolongado con otros IBP o con dosis elevadas de antagonistas de los receptores H2.

Se ha comprobado que el Omeprazol en dosis orales de hasta 138 mg/kg/día (alrededor de 33,6 veces la dosis humana de 40 mg/día basada en la superficie corporal) no tiene ningún efecto sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general de las ratas.

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La suspensión preparada de **Ulcozol Suspensión** contiene 2 mg de Omeprazol por mililitro.

La dosis será determinada por el médico en función de la naturaleza y severidad del cuadro. Como posología media de orientación, se sugiere:

### **Uso en niños mayores de 1 año**

#### ***Enfermedad por reflujo gastroesofágico***

La posología recomendada en pediatría es de 1mg/kg/día de Omeprazol, la cual puede variar de 0,7 a 3,5 mg/kg/día, según criterio médico de acuerdo al cuadro clínico.

Con base en estudios clínicos internacionales, el uso en niños menores de un año queda a exclusiva responsabilidad del médico tratante.

La **Tabla 1** indica los mg de Omeprazol a administrar a los niños mayores de 1 año según su peso de acuerdo a la dosificación entre 1 y 3,5 mg/kg/día.

mg/kg/día ----- kilos	1	1,5	2	2,5	3	3,5
5	5 mg	7,5 mg	10 mg	12,5 mg	15 mg	17,5 mg
6	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg	18 mg	21 mg
7	7 mg	10,5 mg	14 mg	17,5 mg	21 mg	24,5 mg
8	8 mg	12 mg	16 mg	20 mg	24 mg	28 mg
9	9 mg	13,5 mg	18 mg	22,5 mg	27 mg	31,5 mg
10	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg	35 mg
11	11 mg	16,5 mg	22 mg	27,5 mg	33 mg	38,5 mg
12	12 mg	18 mg	24 mg	30 mg	36 mg	42 mg

#### *Esquema simplificado*

La **Tabla 2** sugiere los ml a administrar de **Ulcozol Suspensión** según el peso del niño para la dosis más utilizada de Omeprazol de 1 mg/kg/día en un esquema abreviado.

Peso	Ulcozol Suspensión Dosis Diaria ( 1 mg/kg /día)
5 kg	2,5 ml (Omeprazol 5 mg)
10 kg	5 ml (Omeprazol 10 mg)
15 kg	7,5 ml (Omeprazol 15 mg)
20 kg	10 ml (Omeprazol 20 mg)
La indicación de dosis superiores a 20 mg de Omeprazol queda a criterio médico.	

El régimen de dosificación recomendado para cada indicación de **Ulcozol Suspensión** en adultos y niños mayores de 12 años se resume en la **Tabla 3**. Todas las dosis recomendadas se basan en el contenido de Omeprazol.

<b>Indicación</b>	<b>Dosificación de Ulcozol Suspensión</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Tratamiento de la úlcera duodenal activa	20 mg una vez por día	4 semanas (1)
Tratamiento de la úlcera gástrica benigna	20 mg una vez por día	4 a 8 semanas (2)
Tratamiento de la ERGE sintomática	20 mg una vez por día	Hasta 4 semanas
Tratamiento de la EE debida a ERGE mediada por ácido	20 mg una vez por día	4 a 8 semanas (3)
Mantenimiento de la curación de la EE debida a ERGE mediada por ácido	20 mg una vez por día	Los estudios controlados no se extienden más allá de los 12 meses.

(1) La mayoría de los pacientes se curan en 4 semanas. Algunos pacientes pueden necesitar 4 semanas más de tratamiento.

(2) 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 8 semanas.

(3) No se ha establecido la eficacia de Omeprazol utilizado durante más de 8 semanas en pacientes con EE. Si un paciente no responde a las 8 semanas de tratamiento, pueden administrarse 4 semanas de tratamiento adicionales. En caso de recurrencia de la EE o de los síntomas de ERGE (por ejemplo acidez), puede considerarse la posibilidad de administrar ciclos adicionales de 4 a 8 semanas.

#### **Modo de administración**

##### ***Modo de preparación de la suspensión***

Agregar agua siguiendo las instrucciones ilustradas más adelante.

**Nota:** una vez preparada, la suspensión tiene un período de validez de 28 días, mantenida en heladera (2° a 8 °C).

##### **Agitar antes de usar**

##### ***Modo de administración de la suspensión con dosificador***

Administrar la cantidad indicada por vía oral, usando el dosificador graduado en mililitros.

## Forma de preparación. Modo de administración.



## CONTRAINDICACIONES

**Ulcozol Suspensión** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Omeprazol, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquier componente de la formulación. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxia, *shock* anafiláctico, angioedema, urticaria, broncoespasmo y nefritis tubulointersticial aguda.

Los inhibidores de la bomba de protones, incluido **Ulcozol Suspensión**, están contraindicados en pacientes que reciben productos que contienen rilpivirina.

El Bicarbonato de Sodio está contraindicado en pacientes con alcalosis metabólica e hipocalcemia.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Presencia de neoplasia maligna gástrica

En adultos, la respuesta sintomática al tratamiento con **Ulcozol Suspensión**, no excluye la presencia de una neoplasia maligna gástrica. Considerar la realización de un seguimiento y pruebas diagnósticas adicionales en pacientes adultos que tengan una respuesta subóptima o una recaída sintomática temprana después de completar el tratamiento con un IBP. En los pacientes de mayor edad, considerar también la realización de una endoscopia.

### Nefritis tubulointersticial aguda

Se ha observado nefritis tubulointersticial (NTI) aguda en pacientes que reciben IBP y puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento con estos. Los pacientes pueden presentar signos y síntomas variados, desde reacciones de hipersensibilidad

sintomáticas hasta síntomas no específicos de disminución de la función renal (por ejemplo malestar, náuseas y anorexia). En las series de casos informadas, algunos pacientes fueron diagnosticados mediante biopsia y en ausencia de manifestaciones extrarrenales (por ejemplo fiebre, erupción cutánea o artralgia).

Suspender **Ulcozol Suspensión**, y evaluar a los pacientes con sospecha de NTI aguda.

#### **Contenido de tampón de Bicarbonato de Sodio**

La suspensión preparada contiene 168 mg de Bicarbonato de Sodio por mililitro.

La administración crónica de bicarbonato con calcio o leche puede causar el síndrome de leche y alcalinos. El uso crónico de Bicarbonato de Sodio puede conducir a una alcalosis, y el aumento de la ingesta de sodio puede producir edema y aumento de peso.

Debe tenerse en cuenta el contenido de sodio de los componentes de **Ulcozol Suspensión** cuando se administre a pacientes con una dieta restringida en sodio o a aquellos con riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva.

Evitar **Ulcozol Suspensión** en pacientes con síndrome de Bartter, hipopotasemia, hipocalcemia y problemas del equilibrio ácido-base.

#### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile***

Los estudios observacionales publicados sugieren que el tratamiento con IBP como **Ulcozol Suspensión** puede estar asociado con un mayor riesgo de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe tenerse en cuenta en caso de diarrea que no mejora.

Los pacientes deben utilizar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento con IBP que sea apropiada para la enfermedad que se está tratando.

#### **Fractura ósea**

Varios estudios observacionales publicados sugieren que el tratamiento con IBP puede estar asociado a un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca o columna vertebral relacionadas con la osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en los pacientes que recibieron dosis altas, definidas como varias dosis diarias, y un tratamiento prolongado con IBP (un año o más). Los pacientes deben utilizar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento con IBP que sea apropiada para la enfermedad que se está tratando. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben ser tratados de acuerdo con las directrices de tratamiento establecidas.

#### **Reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) en asociación con el uso de IBP. Suspender la administración de **Ulcozol Suspensión** ante los primeros signos o síntomas de reacciones adversas cutáneas graves u otros signos de hipersensibilidad y considerar la realización de una evaluación adicional.

#### **Lupus eritematoso cutáneo y sistémico**

Se han notificado *lupus* eritematoso cutáneo (LEC) y *lupus* eritematoso sistémico (LES) en pacientes que recibían IBP, incluido el Omeprazol. Estos eventos se han producido tanto como una nueva aparición y como una exacerbación de la enfermedad autoinmune existente. La mayoría de los casos de *lupus* eritematoso inducido por IBP fueron LEC.

La forma más frecuente de LEC notificada en pacientes tratados con IBP fue LEC subagudo y se produjo entre semanas y años después del tratamiento farmacológico

continuo en pacientes comprendidos desde bebés hasta ancianos. Por lo general, los hallazgos histológicos se observaron sin afectación de órganos.

El *lupus* eritematoso sistémico (LES) se informó con menos frecuencia que el LEC en pacientes que recibían IBP. El LES asociado a IBP suele ser más leve que el LES no inducido por medicamentos. La aparición de LES suele producirse entre días y años después de iniciar el tratamiento en pacientes comprendidos desde adultos jóvenes hasta ancianos. La mayoría de los pacientes presentaron erupción cutánea; sin embargo, también se notificaron artralgias y citopenias.

Evitar la administración de IBP durante más tiempo del indicado clínicamente. Si se observan signos o síntomas compatibles con LEC o LES en pacientes que reciben **Ulcozol Suspensión**, suspender el medicamento y derivar al paciente al especialista adecuado para su evaluación. La mayoría de los pacientes mejoran con la interrupción del IBP solo en 4 a 12 semanas. Las pruebas serológicas (por ejemplo anticuerpos antinucleares - ANA-) pueden ser positivas y los resultados elevados de las mismas pueden tardar más en resolverse que las manifestaciones clínicas.

#### **Interacción con clopidogrel**

Evite el uso concomitante de **Ulcozol Suspensión** con clopidogrel. El clopidogrel es un profármaco. La inhibición de la agregación plaquetaria por el clopidogrel se debe enteramente a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo puede verse afectado por el uso de medicamentos concomitantes, como el Omeprazol, que interfieren con la actividad del CYP2C19. El uso concomitante de clopidogrel con 80 mg de Omeprazol reduce la actividad farmacológica de clopidogrel, incluso cuando se administra con 12 horas de diferencia. Cuando se utilice **Ulcozol Suspensión**, considerar un tratamiento antiplaquetario alternativo.

#### **Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B12)**

El tratamiento diario con cualquier medicamento supresor de la acidez durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo más de 3 años) puede provocar mala absorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipoclorhidria o aclorhidria. En la bibliografía se han notificado informes raros de deficiencia de cianocobalamina que ocurren con el tratamiento supresor de ácidos. Este diagnóstico debe considerarse si se observan síntomas clínicos coherentes con deficiencia de cianocobalamina en pacientes tratados con **Ulcozol Suspensión**.

#### **Hipomagnesemia y metabolismo mineral**

Se ha notificado raramente hipomagnesemia, sintomática y asintomática, en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses, en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. La hipomagnesemia puede dar lugar a hipocalcemia y/o hipopotasemia y puede exacerbar la hipocalcemia subyacente en pacientes de riesgo. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió reemplazo con magnesio y la interrupción del IBP.

En el caso de los pacientes que se espera que sigan un tratamiento prolongado o que reciban IBP con medicamentos como la digoxina o aquellos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo diuréticos), los médicos pueden considerar el monitoreo de los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente durante la terapia.

Considerar la realización de un monitoreo de los niveles de magnesio y calcio antes de iniciar la administración de **Ulcozol Suspensión** y periódicamente durante el tratamiento en pacientes con riesgo preexistente de hipocalcemia (por ejemplo hipoparatiroidismo). Suplementar con magnesio y/o calcio según sea necesario. Si la hipocalcemia es refractaria al tratamiento, considerar la suspensión del IBP.

#### **Interacción con hierba de San Juan o rifampina**

Los medicamentos que inducen el CYP2C19 o el CYP3A4 (como la hierba de San Juan o la rifampicina) pueden disminuir sustancialmente las concentraciones de Omeprazol. Evitar el uso concomitante de **Ulcozol Suspensión** con hierba de San Juan o rifampina.

#### **Interacciones con investigaciones de tumores neuroendocrinos**

Los niveles de cromogranina A (CgA) en suero aumentan como consecuencia de la disminución de la acidez gástrica inducida por medicamentos. El aumento del nivel de CgA puede causar resultados positivos falsos en las investigaciones diagnósticas de tumores neuroendocrinos. Los médicos deben interrumpir temporalmente el tratamiento con **Ulcozol Suspensión** durante al menos 14 días antes de evaluar los niveles de CgA y considerar la repetición de la prueba si los niveles iniciales de CgA son elevados. Si se realizan pruebas en serie (por ejemplo para el monitoreo), debe utilizarse el mismo laboratorio para las mismas, ya que los rangos de referencia entre estas pueden variar

#### **Interacción con metotrexato**

La bibliografía sugiere que el uso concomitante de IBP con metotrexato (principalmente a dosis altas) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que puede dar lugar a toxicidades de este medicamento. En la administración de dosis altas de metotrexato, puede considerarse la discontinuación temporal del IBP en algunos pacientes.

#### **Pólipos en las glándulas fúndicas**

El uso de IBP se asocia con un mayor riesgo de pólipos en las glándulas fúndicas que aumenta con el uso prolongado, especialmente después de un año. La mayoría de los usuarios de IBP que desarrollaron pólipos en las glándulas fúndicas eran asintomáticos y los mismos se identificaron casualmente en la endoscopia. Utilizar la duración más corta del tratamiento con IBP que sea apropiada para la enfermedad que se está tratando.

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

***Medicamentos que presentan interacciones farmacológicas clínicamente importantes cuando se administran de forma concomitante con Omeprazol.***

##### *Antirretrovirales*

##### Impacto clínico

-El efecto de los IBP sobre los antirretrovirales es variable. No siempre se conoce la importancia clínica y los mecanismos que subyacen a estas interacciones.

-La disminución de la exposición de algunos antirretrovirales (por ejemplo rilpivirina, atazanavir y nelfinavir) cuando se utilizan de forma concomitante con Omeprazol puede reducir el efecto antiviral y promover el desarrollo de resistencia al medicamento.

-El aumento de la exposición de otros antirretrovirales (por ejemplo saquinavir) cuando se utilizan de forma concomitante con Omeprazol puede aumentar la toxicidad.

-Existen otros antirretrovirales que no dan lugar a interacciones clínicamente relevantes con el Omeprazol.

##### Intervención

-Productos que contienen rilpivirina: el uso concomitante con Omeprazol está contraindicado.

-Atazanavir: evitar el uso concomitante con Omeprazol . Ver la información de prescripción de atazanavir para conocer la dosis.

-Nelfinavir: evitar el uso concomitante con Omeprazol . Ver la información de prescripción de nelfinavir.

-Saquinavir: ver la información de prescripción de saquinavir para el monitoreo de las posibles toxicidades relacionadas con el mismo.

-Otros antirretrovirales: ver la información de prescripción de los antirretrovirales específicos.

#### *Warfarina*

##### Impacto clínico

-Aumento de la Razón Internacional Normalizada (RIN) y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben IBP, incluido el Omeprazol, y warfarina de forma concomitante. Los aumentos del RIN y del tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anormales e incluso la muerte.

##### Intervención

-Controlar el RIN y el tiempo de protrombina y ajustar la dosis de warfarina, si es necesario, para mantener el rango del RIN objetivo.

#### *Metotrexato*

##### Impacto clínico

-El uso concomitante de Omeprazol con metotrexato (principalmente a dosis altas) puede elevar y prolongar las concentraciones séricas de metotrexato y/o de su metabolito hidroximetotrexato, lo que puede provocar toxicidades de dicho medicamento. No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica de metotrexato en dosis altas con IBP.

##### Intervención

-Puede considerarse una discontinuación temporal del Omeprazol en algunos pacientes que reciben dosis altas de metotrexate.

*Sustratos del CYP2C19 (por ejemplo clopidogrel, citalopram, fenitoína, diazepam)*

#### *Clopidogrel*

##### Impacto clínico

-El uso concomitante de Omeprazol 80 mg produce reducción de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel y reducción de la inhibición plaquetaria. No existen estudios adecuados de combinación de una dosis menor de Omeprazol o de una dosis más alta de clopidogrel en comparación con la dosis aprobada de este último.

##### Intervención

-Evitar el uso concomitante con Omeprazol. Considerar el uso de un tratamiento antiplaquetario alternativo.

#### *Citalopram*

##### Impacto clínico

-Aumento de la exposición de citalopram que produce un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT.

##### Intervención

-Limitar la dosis de citalopram a un máximo de 20 mg al día. Ver la información de prescripción de citalopram.

#### *Cilostazol*

##### Impacto clínico

-Aumento de la exposición de uno de los metabolitos activos del cilostazol (3,4-dihidro-cilostazol).

##### Intervención

-Reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día. Ver la información de prescripción del cilostazol.

#### *Fenitoína*

##### Impacto clínico

-Posible aumento de la exposición de la fenitoína.

##### Intervención

-Monitorear las concentraciones séricas de fenitoína. Puede ser necesario ajustar la dosis para mantener las concentraciones terapéuticas del medicamento. Ver la información de prescripción de la fenitoína.

#### *Diazepam*

##### Impacto clínico

-Aumento de la exposición del diazepam.

##### Intervención

-Monitorear a los pacientes para detectar un aumento de la sedación y reducir la dosis de diazepam según sea necesario.

#### *Digoxina*

##### Impacto clínico

- Posible aumento de la exposición de digoxina.

##### Intervención

-Monitorear las concentraciones de digoxina. Puede ser necesario ajustar la dosis para mantener las concentraciones terapéuticas del medicamento. Ver la información de prescripción de la digoxina.

*Medicamentos que dependen del pH gástrico para su absorción (por ejemplo sales de hierro, ketoconazol / itraconazol, erlotinib, dasatinib, nilotinib, micofenolato mofetilo.*

##### Impacto clínico

-El Omeprazol puede reducir la absorción de otros medicamentos debido a su efecto de reducción de la acidez intragástrica.

##### Intervención

-Micofenolato mofetilo (MMF): se ha notificado que la coadministración de Omeprazol en sujetos sanos y en pacientes trasplantados que reciben MMF reduce la exposición al metabolito activo, el ácido micofenólico (MPA), posiblemente debido a una disminución de la solubilidad del MMF a un mayor pH gástrico. No se ha establecido la relevancia clínica de la reducción de la exposición de MPA en el rechazo de órganos en pacientes trasplantados que reciben Omeprazol y MMF. Utilizar Omeprazol con precaución en pacientes trasplantados que reciben MMF.

Ver la información de prescripción de otros medicamentos que dependen del pH gástrico para su absorción.

### *Tacrolimus*

#### Impacto clínico

-Posible aumento de la exposición de tacrolimus, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermedios o lentos del CYP2C19.

#### Intervención

-Monitorear las concentraciones de tacrolimus en sangre total. Puede ser necesario el ajuste de la dosis para mantener las concentraciones terapéuticas del medicamento. Ver la información de prescripción de tacrolimus.

### *Otros*

#### Impacto clínico

-Ha habido informes clínicos de interacciones con otros medicamentos metabolizados a través del sistema del citocromo P450 (por ejemplo ciclosporina, disulfiram).

#### Intervención

-Monitorear a los pacientes para determinar si es necesario ajustar la dosis de estos otros medicamentos cuando se administran concomitantemente con Omeprazol.

***Medicamentos que presentan interacciones clínicamente relevantes que afectan al Omeprazol cuando se coadministra conjuntamente.***

#### *Inductores del CYP2C19 o el CYP3A4*

#### Impacto clínico

-Disminución de la exposición del Omeprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inductores fuertes.

#### Intervención

-Hierba de San Juan, rifampina: evitar el uso concomitante con Omeprazol.

Productos que contienen ritonavir: ver la información de prescripción de los fármacos específicos.

#### *Inhibidores de CYP2C19 o CYP3A4*

#### Impacto clínico

-Aumento de la exposición al Omeprazol.

#### Intervención

-Voriconazol: no es necesario ajustar la dosis de Omeprazol.

***Interacción con los métodos de diagnóstico cuando se realizan de forma concomitante con el omeprazol, así como instrucciones para prevenirlas o tratarlas.***

#### *Interacciones con investigaciones de tumores neuroendocrinos*

#### Impacto clínico

-Los niveles séricos de cromogranina A (CgA) aumentan como consecuencia de la disminución de la acidez gástrica inducida por los IBP. El aumento del nivel de CgA puede causar resultados positivos falsos en las investigaciones diagnósticas de tumores neuroendocrinos.

#### Intervención

-Interrumpir temporalmente el tratamiento con Omeprazol al menos 14 días antes de evaluar los niveles de CgA y considerar la repetición de la prueba si los niveles iniciales de CgA son elevados. Si se realizan pruebas en serie (por ejemplo para el monitoreo), debe utilizarse el mismo laboratorio comercial para las mismas, ya que los rangos de referencia entre estas pueden variar.

### *Interacción con la prueba de estimulación con secretina*

#### Impacto clínico

-Hiperrespuesta en la secreción de gastrina en respuesta a la prueba de estimulación con secretina, que sugiere falsamente un gastrinoma.

#### Intervención

-Interrumpir temporalmente el tratamiento con Omeprazol al menos 14 días antes de la evaluación para permitir que los niveles de gastrina vuelvan a los valores basales

### *Falsos positivos en pruebas de detección de tetrahidrocannabinol (THC) en orina*

#### Impacto clínico

-Se ha informado de positivos falsos en pruebas de detección de THC en orina en pacientes que reciben IBP.

#### Intervención

-Debe considerarse un método de confirmación alternativo para verificar los resultados positivos.

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

#### ***Embarazo***

##### *Omeprazol*

No existen estudios adecuados y bien controlados con Omeprazol en mujeres embarazadas. Los datos epidemiológicos disponibles no demuestran un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes u otros resultados adversos del embarazo con el uso de Omeprazol en el primer trimestre. Los estudios de reproducción en ratas y conejos dieron como resultado una letalidad embrionaria dependiente de la dosis a dosis de Omeprazol que eran de aproximadamente 3,4 a 34 veces una dosis oral humana de 40 mg (basada en una superficie corporal correspondiente a una persona de 60 kg).

No se observó teratogenicidad en los estudios de reproducción en animales con la administración de esomeprazol (un enantiómero del Omeprazol) por vía oral en ratas y conejos durante la organogénesis con dosis de aproximadamente 68 veces y 42 veces, respectivamente, una dosis oral humana de 40 mg de esomeprazol o 40 mg de Omeprazol (basada en una superficie corporal correspondiente a una persona de 60 kg). Se observaron cambios en la morfología ósea en las crías de ratas tratadas durante la mayor parte de la gestación y la lactancia con dosis iguales o superiores a aproximadamente 34 veces una dosis oral humana de 40 mg de esomeprazol o 40 mg de Omeprazol. Cuando la administración a las madres se limitó solo a la gestación, no hubo efectos sobre la morfología ósea epifisaria de las crías a ninguna edad.

##### *Bicarbonato de Sodio*

Los datos disponibles con el uso de Bicarbonato de Sodio en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes o de aborto espontáneo. Los estudios publicados en animales informan que el Bicarbonato de Sodio administrado a ratas, ratones o conejos durante el embarazo no causó efectos adversos en el desarrollo de las crías.

Se desconocen los riesgos de fondo estimados de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

#### ***Lactancia***

Los datos disponibles en la bibliografía publicada sugieren que tanto el Omeprazol y el Bicarbonato de Sodio, están presentes en la leche humana al consumir la asociación de dichas sustancias activas. No existen datos clínicos sobre los efectos del Omeprazol o del Bicarbonato de Sodio en el lactante o en la producción de leche. Deben tenerse en cuenta los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de **Ulcozol Suspensión** y cualquier efecto adverso potencial de **Ulcozol Suspensión** o de la enfermedad materna subyacente sobre el lactante.

#### **Uso en pacientes geriátricos**

No existen diferencias en cuanto a la seguridad y la eficacia de Omeprazol entre los sujetos de edad avanzada y los más jóvenes.

Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en la respuesta entre los sujetos de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas ancianas.

Estudios farmacocinéticos con Omeprazol tamponado han demostrado que la tasa de eliminación estaba algo disminuida en las personas de edad avanzada y que la biodisponibilidad estaba aumentada. El *clearance* plasmático del Omeprazol fue de 250 ml/min (aproximadamente la mitad que en los sujetos jóvenes). La vida media plasmática fue de una hora en promedio, aproximadamente el doble que en los sujetos jóvenes. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en las personas de edad avanzada.

#### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática (Clase A, B o C de Child-Pugh) la exposición al Omeprazol aumentó sustancialmente en comparación con los sujetos sanos. Debe evitarse el uso de **Ulcozol Suspensión** en pacientes con insuficiencia hepática para el mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva.

#### **Advertencia sobre excipientes**

##### ***Azúcar***

Este medicamento contiene azúcar, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes diabéticos o con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa / galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

##### ***Sodio***

Este medicamento contiene 460 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por cada 10 ml de suspensión. Esto equivale aproximadamente al 22 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

No es probable que **Ulcozol Suspensión** afecte a la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias. Pueden aparecer reacciones adversas a medicamentos tales como mareo y alteraciones visuales. Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir vehículos o utilizar maquinarias.

## **REACCIONES ADVERSAS**

La **Tabla 4** resume las reacciones adversas que se produjeron en 1 % o más de los pacientes tratados con Omeprazol de ensayos clínicos internacionales a doble ciego y abiertos.

**Tabla 4: Reacciones adversas que se produjeron en 1 % o más de los pacientes adultos en ensayos clínicos internacionales de tratamiento con Omeprazol**

	<b>Omeprazol</b> %	<b>Placebo</b> %
Dolor abdominal	5,2	3,3
Náuseas	4,0	6,7
Diarrea	3,7	2,5
Vómitos	3,2	10,0
Dolor de cabeza	2,9	2,5
Flatulencia	2,7	5,8
Regurgitación ácida	1,9	3,3
Constipación	1,5	0,8
Astenia	1,3	0,8

### **Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Omeprazol y Bicarbonato de Sodio. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

#### ***Omeprazol***

##### *Trastornos generales*

Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, *shock* anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, urticaria, fiebre, dolor, fatiga, malestar y *lupus* eritematoso sistémico.

##### *Trastornos cardiovasculares*

Dolor torácico o angina de pecho, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, elevación de la presión arterial y edema periférico.

##### *Trastornos gastrointestinales*

Pancreatitis (algunas mortales), anorexia, colon irritable, flatulencia, decoloración fecal, candidiasis esofágica, atrofia de la mucosa de la lengua, boca seca, estomatitis, disgeusia, hinchazón abdominal y pólipos en las glándulas fúndicas. Se han notificado carcinoides gastroduodenales en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison en tratamiento con Omeprazol por tiempo prolongado. Se cree que este hallazgo es una manifestación de la enfermedad subyacente, que se sabe que está asociada a dichos tumores.

##### *Trastornos hepáticos*

Elevaciones leves y raramente marcadas de las pruebas de función hepática: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina (ictericia). En raras ocasiones, se ha

producido enfermedad hepática manifiesta, que incluye hepatitis hepatocelular, colestásica o mixta, necrosis hepática (algunas mortales), insuficiencia hepática (algunas mortales) y encefalopatía hepática.

#### *Infecciones*

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

#### *Trastornos metabólicos y nutricionales*

Hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipoglucemia y aumento de peso.

#### *Trastornos musculoesqueléticos*

Calambres musculares, mialgias, debilidad muscular, dolor articular, fractura ósea y dolor en las piernas.

#### *Trastornos psiquiátricos*

Alteraciones psíquicas que incluyen depresión, agitación, agresividad, alucinaciones, confusión, insomnio, nerviosismo, temblores, apatía, somnolencia, ansiedad, sueños anormales.

#### *Trastornos neurológicos*

Vértigo, parestesias y disestesia hemifacial.

#### *Trastornos respiratorios*

Epistaxis, dolor faríngeo.

#### *Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo*

Reacciones cutáneas generalizadas graves, que incluyen NET (algunas mortales), SSJ, DRESS, PEAG, lupus eritematoso cutáneo y eritema multiforme (algunas graves); púrpura y/o petequias (algunas con la reexposición); inflamación de la piel, urticaria, angioedema, prurito, fotosensibilidad, alopecia, piel seca e hiperhidrosis.

#### *Trastornos del oído*

Acúfenos.

#### *Trastornos oculares*

Visión borrosa, irritación ocular, síndrome de ojo seco, atrofia óptica, neuropatía óptica isquémica anterior, neuritis óptica y visión doble.

#### *Trastornos urogenitales*

Nefritis tubulointersticial, infección del tracto urinario, piuria microscópica, polaquiuria, elevación de la creatinina sérica, proteinuria, hematuria, glucosuria, dolor testicular y ginecomastia.

#### *Trastornos hematológicos*

Se han notificado casos raros de pancitopenia, agranulocitosis (algunos mortales), trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia, leucocitosis y anemia hemolítica.

#### ***Bicarbonato de Sodio***

Alcalosis metabólica, convulsiones y tetania.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Sobredosificación con Omeprazol**

Se han recibido informes de sobredosis con Omeprazol en seres humanos. Las dosis comprendieron hasta 2400 mg (120 veces la dosis clínica habitual recomendada). Las manifestaciones fueron variables, pero incluyeron confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náuseas, vómitos, diaforesis, enrojecimiento, dolor de cabeza, boca seca y

otras reacciones adversas similares a las observadas en la experiencia clínica con la dosis recomendada. Los síntomas fueron transitorios y no se ha informado ningún resultado clínico serio cuando se administró Omeprazol solo. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Omeprazol. El Omeprazol está ampliamente ligado a las proteínas y, por lo tanto, no es fácilmente dializable. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

#### **Sobredosificación con Bicarbonato de Sodio**

La sobredosis de Bicarbonato de Sodio puede causar anomalías electrolíticas (hipocalcemia, hipopotasemia, hipernatremia), alcalosis metabólica y convulsiones. Instituir cuidados de soporte y corregir las anomalías electrolíticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo un frasco con polvo para preparar 35 y 70 ml de Suspensión Oral respectivamente, acompañado con dosificador oral.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C.**

**Una vez preparada, la suspensión tiene un período de validez de 28 días, mantenida en heladera (2° a 8 °C).**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ULCOZOL SUSPENSIÓN** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 39.023.  
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

