

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arapride 10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Arapride 10 mg contiene:
Omeprazol (D.O.E.)10 mg.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas duras de gelatina conteniendo pellets medicamentosos gastrorresistentes de omeprazol.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

4.2 Posología y forma de administración

Omeprazol se administrará preferiblemente por las mañanas, tragando las cápsulas enteras, con la ayuda de un poco de líquido.

En los pacientes con dificultades para tragar, pueden abrirse las cápsulas e ingerir su contenido o suspenderlo en medio vaso de agua no carbonatada o de zumo de fruta. La suspensión deberá tomarse antes de 30 minutos. Estos pacientes pueden también succionar las cápsulas y tragar su contenido, pero nunca masticarlo ni triturarlo.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La dosis recomendada es de 20 mg 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 periodo adicional de cuatro semanas de tratamiento.

En pacientes con esofagitis por reflujo grave, se recomienda omeprazol a una dosis de 40 mg una vez al día, consiguiéndose generalmente la curación en ocho semanas.

Para la prevención de las recidivas en pacientes con esofagitis erosiva cicatrizada, la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día durante 6 a 12 meses. En caso de ser necesario, puede aumentarse la dosis a 20-40 mg una vez al día.

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática, la dosis recomendada es de 20 mg diarios. El alivio de los síntomas es rápido. Algunos pacientes pueden responder adecuadamente a 10 mg diarios, por lo que es aconsejable un ajuste individual de la dosis. En caso de no conseguir un control de los síntomas tras cuatro semanas de tratamiento con 20 mg diarios, se recomienda una nueva evaluación.

Insuficiencia hepática: En pacientes con deterioro de la función hepática una dosis diaria de 10-20 mg es generalmente suficiente debido al aumento de la biodisponibilidad y de la semivida plasmática de omeprazol.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a omeprazol o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.e. 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 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 e itraconazol disminuya durante el tratamiento con omeprazol, al igual que ocurre durante el tratamiento con otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos.

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

Omeprazol es metabolizado en el hígado mediante el citocromo P450 2C19 (CYP2C19), por lo que puede prolongar la eliminación de diazepam, warfarina (R-warfarina) y fenitoína, que son en parte sustratos de dicho enzima. Se recomienda la monitorización de los pacientes que estén siendo tratados con warfarina y fenitoína, pudiendo llegar a ser necesaria una reducción en la dosis. En pacientes bajo tratamiento continuado con fenitoína, el tratamiento concomitante con 20 mg diarios de omeprazol no produjo, sin embargo, alteraciones en la concentración plasmática de aquella. 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 la administración concomitante, aunque por el contrario, no existe interacción con metronidazol o amoxicilina. Estos agentes antimicrobianos se utilizan conjuntamente con omeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Omeprazol, igual que otros antiseoretosres gástricos potentes, puede reducir la absorción oral de vitaminas B₁₂ (cobalaminas). Aunque no es previsible que esta interacción provoque estados carenciales de obalaminas, deberá tenerse en cuenta esta contingencia especialmente en pacientes con bajos niveles basales de cobalaminas, 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 de diazepam, 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.

Omeprazol puede inhibir el metabolismo hepático de disulfiram. Se ha descrito algún caso aislado de rigidez muscular posiblemente relacionado con esta indicación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han demostrado evidencia de toxicidad fetal o de efecto teratogénico. No obstante, 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 de 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

Omeprazol es bien tolerado y las reacciones adversas han sido generalmente leves y reversibles. Se han registrado los siguientes efectos secundarios en los ensayos clínicos o durante su uso comercial, si bien en la gran mayoría de los casos no se ha podido establecer una relación causal con el tratamiento con omeprazol:

Dermatológicas:

Raramente erupciones y/o prurito. En casos aislados, fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnsons, necrolisis epidérmica tóxica, alopecia.

Musculo-esqueléticas:

En casos aislados artralgias, debilidad muscular y mialgia.

Sistema nervioso central y periférico:

Cefaleas. Raramente, mareos, parestesia, somnolencia, insomnio y vértigo. En casos aislados, confusión mental reversible, agitación, depresión y alucinaciones, fundamentalmente en pacientes gravemente enfermos.

Gastrointestinales:

Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas/vómitos y flatulencia. En casos aislados, sequedad de boca, estomatitis y candidiasis gastrointestinal.

Hepáticas:

Raramente aumento de los enzimas hepáticos. En casos aislados, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática grave preexistente; hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática.

Endocrinas:

En casos aislados ginecomastia.

Hematológicas:

En casos aislados leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia.

Otras:

Raramente, malestar general. Reacciones de hipersensibilidad, como p.e. urticaria (raramente) 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 e hiponatremia.

4.9 Sobredosis

Dosis únicas orales de hasta 400 mg de omeprazol no han ocasionado síntomas graves. 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

Omeprazol es una mezcla racémica de dos enantiómeros activos, 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

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 de 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 con 20 mg de omeprazol de, al menos, un 80%, 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.

La dosificación oral con 20 mg de omeprazol mantiene un pH intragástrico ≥ 3 durante un tiempo medio de 17 horas en un período de 24 horas en pacientes con úlcera duodenal.

Como consecuencia de la menor secreción ácida y de la acidez intragástrica, omeprazol reduce/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 grave 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. *H. pylori* 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.

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 antisecretores.

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

Omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por ésto se administra en forma de pellets gastroresistentes y encapsulados. La absorción tiene lugar en el intestino delgado completándose, usualmente, a las 3 – 6 horas. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral es, aproximadamente, del 35%, 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 ingestión concomitante de comida no influye en la biodisponibilidad. La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95%.

Metabolismo y excreción

La semivida de eliminación en plasma de omeprazol es habitualmente inferior a una hora y no se producen cambios en la semivida durante el tratamiento prolongado.

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 (Smefenitoína 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 (Swarfarina, piroxicam, diclofenaco y naproxeno), CYP2D6 (metoprolol, propranolol), 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 función renal reducida, no se modifican la biodisponibilidad sistémica y la eliminación de omeprazol. En aquéllos con alteraciones de la función hepática se observa un incremento del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo, pero con dosis diarias no se ha encontrado una tendencia de 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

En estudios realizados en ratas a lo largo de su ciclo de vida se ha observado hiperplasia y carcinoides de células gástricas tipo enterocromafín. 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 H₂, 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

Esferas de azúcar (almidón de maíz y sacarosa), laurilsulfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio anhidro, manitol, hipromelosa, macrogol 6000, talco, polisorbato 80, dióxido de titanio, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo. La cápsula dura de gelatina está compuesta de: gelatina, amarillo de quinoleína (E104) y dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 14 y 28 cápsulas en blister tipo Aluminio/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación Arapride

No se requieren.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS ARAFARMA GROUP S.A
C/ Fray Gabriel de San Antonio 6-10, Pol. Ind. Del Henares
19180 MARCHAMALO

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.687

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

Octubre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2004