

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Nexium® 20 mg (esomeprazol magnésico)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de AL/AL con 3 tabletas recubiertas. Estuche por 1,2 ó 4 blísteres de AL/AL con 7 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA U.K. LIMITED., Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante, país:	1-ASTRAZENECA A.B., Södertälje, Suecia. (Fabricante) 2-ASTRAZENECA S.A. DE C.V., Ciudad de México, México. (Acondicionador primario y secundario)
Número de Registro Sanitario:	1855
Fecha de Inscripción:	23 de diciembre de 2002
Composición:	Cada tableta recubierta contiene:
	Esomeprazol magnésico 20,00 mg (eq. a 22,3 mg de esomeprazol magnésico trihidratado)
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Las tabletas recubiertas Nexium están indicadas para:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.

Manejo a largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para evitar recidivas.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Adultos:

En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados, para la erradicación de *Helicobacter pylori* y Cicatrización de úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y Prevención de la recurrencia de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

Pacientes que requieren una terapia continua con AINE:

Cicatrización de úlceras gástricas asociadas a una terapia con AINE.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con una terapia con AINE, en pacientes en riesgo.

Tratamiento prolongado después de la prevención inducida IV de nuevos sangrados de úlceras pépticas.

Tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison.

Adolescentes a partir de los 12 años:

En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal ocasionada por *Helicobacter pylori*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro componente de la formulación.

El esomeprazol no debe usarse de manera concomitante con nelfinavir (consulte la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Precauciones y advertencias especiales y de uso:

Ante la presencia de cualquier síntoma alarmante (p. ej., pérdida de peso importante involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o se comprueba la existencia de úlcera gástrica, se debe excluir la presencia de neoplasia maligna, ya que el tratamiento con Nexium puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Los pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente aquellos tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo control periódico.

Se debe indicar a los pacientes con tratamiento a solicitud que se comuniquen con el médico si los síntomas cambian de características. Al recetar esomeprazol para la terapia a solicitud, se deben considerar las implicancias de las interacciones con otros productos farmacéuticos debido a las fluctuantes concentraciones del esomeprazol en plasma (consulte la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Al recetar esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se deben considerar posibles interacciones farmacológicas para todos los componentes de la terapia triple. La claritromicina es un inhibidor potente del CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones para la claritromicina al usar la terapia triple en pacientes que toman de manera concomitante otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, como la cisaprida. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, absorción insuficiente de la glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben usar este medicamento.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede causar un leve aumento del riesgo de padecer infecciones gastrointestinales, como *Salmonella* y *Campylobacter* (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (consulte la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es inevitable, se recomienda un monitoreo clínico constante, junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de rotinavir; el esomeprazol 20 mg no debe excederse.

El esomeprazol, al igual que todos los medicamentos que bloquean el ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipoclorhidria o la aclorhidria. Esto se debe tener en cuenta en pacientes con niveles reducidos de vitamina B12 en el organismo o con factores de riesgo que reduzcan la absorción de esta vitamina en terapias a largo plazo.

El esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al comenzar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, se debe considerar el potencial de interacciones con fármacos metabolizados a través de CYP2C19. Se observa una interacción entre el clopidogrel y esomeprazol (consulte la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, no se debe recomendar el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Se informó hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (PPI), como esomeprazol durante al menos tres meses y, en la mayoría de los casos, durante un año. Se pueden producir manifestaciones graves de hipomagnesemia, tales como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareo y arritmia ventricular, pero pueden comenzar de manera insidiosa y pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la sustitución del magnesio y la interrupción del PPI. Para los pacientes que se prevea que estarán bajo tratamiento prolongado o que tomen PPI con digoxina o fármacos que puedan causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar la medición de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con PPI y periódicamente durante el tratamiento.

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se utilizan en altas dosis y durante periodos prolongados (> 1 año) pueden aumentar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas mayores o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fractura en un 10-40 %. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo con las pautas clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos muy poco frecuentes de Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas a la luz solar, y si estuvieran acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica de inmediato y el profesional de atención médica debe considerar interrumpir Nexium. El LECSA después de un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECSA con otros inhibidores de la bomba de protones.

Si un paciente tratado con un inhibidor de la bomba de protones desarrolla lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y se acompaña de artralgia, se aconseja: Evitar la exposición de la piel al sol

Considerar el lupus eritematoso cutáneo subagudo como un posible diagnóstico

Considerar la posibilidad de suspender el uso del inhibidor de la bomba de protones a menos que sea imprescindible para una condición grave relacionada a la acidez.

Un paciente que desarrolla lupus eritematoso cutáneo subagudo con un inhibidor de la bomba de protones en particular, puede estar en riesgo de desarrollar la misma reacción al exponerse a otro inhibidor de la bomba de protones.

En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven con la retirada del inhibidor de la bomba de protones.

Los esteroides tópicos o sistémicos podrían ser necesarios para el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo subagudo, sólo si no hay signos de remisión después de unas pocas semanas o meses.

Interferencia con los análisis de laboratorio

El nivel más alto de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol debe interrumpirse durante al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas). Si los niveles de CgA y gastrina no regresan al intervalo de referencia después de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después de finalizado el tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Efectos indeseables:

Dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea y náuseas son las reacciones adversas que se han informado con mayor frecuencia en ensayos clínicos (y también a partir del uso posterior a la comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para las diferentes formulaciones, las indicaciones de tratamiento, los grupos etarios y las poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con las dosis.

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas se han identificado o sospechado en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y posteriores a la comercialización. Ninguna se halló relacionada con la dosis. Las reacciones se clasifican de acuerdo con la frecuencia: muy frecuente > 1/10, frecuente \geq 1/100 a < 1/10, poco frecuente \geq 1/1000 a < 1/100), rara \geq 1/10 000 a < 1/1000, muy rara < 1/10 000 o desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema órgano	Frecuencia	Efecto no deseable
Trastornos en la sangre y en el sistema linfático	Inusuales	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy inusuales	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Inusuales	Reacciones de hipersensibilidad p.ej. fiebre, angioedema y reacción/choque anafiláctico
Trastornos metabólicos y nutricionales	Poco frecuentes	Edema periférico
	Inusuales	Hiponatremia
	Desconocida	Hipomagnesemia (consulte la sección 4.4); la hipomagnesemia grave puede correlacionarse con la hipocalcemia. La hipomagnesemia también puede asociarse a la hipocalcemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Inusuales	Agitación, confusión, depresión
	Muy inusuales	Agresión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Inusuales	Trastornos en el gusto
Trastornos de la vista	Inusuales	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Inusuales	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes	Boca seca
	Inusuales	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal

	Desconocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Inusuales	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy inusuales	Falla hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente
Trastornos en la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, salpullido, urticaria
	Inusuales	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy inusuales	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
	Desconocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (consulte la sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Fractura de la cadera, muñeca o columna vertebral (consulte la sección 4.4)
	Inusuales	Artralgia, mialgia
	Muy inusuales	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy inusuales	Nefritis intersticial: en algunos pacientes, se ha reportado falla renal de forma concomitante.
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	Muy inusuales	Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Inusuales	Malestar, aumento en la sudoración

Reportar presuntas reacciones adversas luego de la autorización del medicamento es importante. Permite un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

Posología y modo de administración:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas.

Se recomienda un tratamiento de 4 semanas adicionales para los pacientes en los que la esofagitis no haya cicatrizado o que presenten síntomas persistentes.

Manejo a largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para evitar recidivas: 20 mg una vez al día.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se alcanza el control de los síntomas al cabo de 4 semanas, el paciente debe analizarse en mayor profundidad. Una vez resuelto los síntomas, el control de síntomas posterior puede alcanzarse usando 20 mg una vez al día. En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos apropiados para la erradicación de *Helicobacter pylori* y Cicatrización de úlceras duodenales asociadas a la terapia con *Helicobacter pylori* y Prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras

asociadas a *Helicobacter pylori*: 20 mg de Nexium con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que requieren terapia continua con AINE: Cicatrización de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE: La dosis usual es 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es 4-8 semanas.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINE, en pacientes bajo riesgo: 20 mg una vez al día.

Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison: La dosis inicial recomendada es Nexium 40 mg dos veces al día. Luego la dosis debe ser ajustada individualmente y continuarse con el tratamiento en la medida que sea indicado clínicamente. Con base en los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes pueden ser controlados bajo dosis diarias entre 80 y 160 mg de esomeprazol. Con dosis diarias superiores a 80 mg, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución (consulte la sección 5.2).

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, no debe excederse la dosis máxima de 20 mg de Nexium (consulte la sección 5.2).

Personas de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada.

Tratamiento de úlcera duodenal ocasionada por *Helicobacter pylori*: Al momento de seleccionar la terapia de combinación apropiada, debe tenerse en consideración los lineamientos oficiales nacionales, regionales y locales con relación a la resistencia bacteriana, duración del tratamiento (con mayor frecuencia 7 días pero algunas veces hasta 14 días), y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe supervisarse por medio de un especialista.

La recomendación de posología es:

Peso	Posología
30 - 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Nexium 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7.5 mg/kg de peso corporal deben administrarse en conjunto dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Nexium 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg deben administrarse en conjunto dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 12 años de edad: Para la posología en pacientes en edad entre 1 y 11 años, debe consultar la información para prescribir de Nexium gránulos.

Modo de administración: Las tabletas deben tragarse enteras con líquido. Las tabletas no deben masticarse ni triturarse. En el caso de pacientes que tengan dificultad para tragar, las tabletas también pueden dispersarse en medio vaso de agua no gasificada. No deben usarse otros líquidos ya que la cubierta entérica pudiera disolverse. Revuelva hasta que las tabletas se desintegren y tome el líquido con los gránulos inmediatamente o dentro de 30 minutos. Enjuague el vaso con la mitad de un vaso de agua y tómelos. Los gránulos no deben masticarse o triturarse.

En el caso de pacientes que no pueden tragar, las tabletas pueden dispersarse en agua no gasificada y administrarse a través de una sonda gástrica. Es importante examinar cuidadosamente la idoneidad de la jeringa y sonda seleccionadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Efectos del esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos:

Medicamentos cuya absorción depende del pH: La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros PPI puede reducir o aumentar la absorción de fármacos con una absorción dependiente del pH gástrico. Al igual que con otros fármacos que reducen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos como el ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir, mientras que la absorción de fármacos como la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10 % (hasta 30 % en dos de diez sujetos). La toxicidad de la digoxina se ha informado con muy poca frecuencia. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar esomeprazol en altas dosis a pacientes de edad avanzada. Por ello, se debe reforzar el monitoreo farmacológico terapéutico de la digoxina.

Se ha informado que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones informadas no siempre son conocidos. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son a través de la inhibición del CYP 2C19. Para el atazanavir y nelfinavir, se ha informado el descenso de los niveles en suero cuando se administran junto con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo una reducción considerable de la exposición al atazanavir (un descenso de aproximadamente el 75 % en el ABC, C_{máx} y C_{mín}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol en la exposición al atazanavir. La administración concomitante de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo un descenso de aproximadamente el 30 % en la exposición al atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la media del ABC, C_{máx} y C_{mín} del nelfinavir en un 36-39 % y la media del ABC, C_{máx} y C_{mín} para el metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92 %. Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se ha informado el aumento de los niveles en suero (80-100 %) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no produjo efecto en la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no produjo efecto en la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no produjo efecto en la exposición del lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos y las propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con esomeprazol y atazanavir, y la administración concomitante con esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Fármacos metabolizados por CYP2C19: El esomeprazol inhibe el CYP2C19, la principal enzima que metaboliza el esomeprazol. Por lo tanto, cuando el esomeprazol se combina con fármacos metabolizados por el CYP2C19, como el diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., las concentraciones en plasma de estos fármacos pueden aumentar y es posible que se necesite una reducción de la dosis. Esto debe considerarse, especialmente al recetar esomeprazol para la terapia a solicitud. La administración concomitante de esomeprazol 30 mg produjo un descenso del 45 % en la depuración del sustrato de CYP2C19 diazepam. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg produjo un aumento del 13 % en los niveles en plasma mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones en plasma de fenitoína al

introducir o retirar el tratamiento con esomeprazol. El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC del voriconazol (un sustrato del CYP2C19) en un 15 % y 41 %, respectivamente.

La administración concomitante de esomeprazol 40 mg a pacientes tratados con warfarina en un ensayo clínico demostró que los tiempos de coagulación estaban dentro del intervalo aceptado. Sin embargo, después de la comercialización, se informaron algunos casos clínicamente significativos aislados de razón internacional normalizada (RIN) elevado durante el tratamiento concomitante. Se recomienda un monitoreo al iniciar y finalizar el tratamiento concomitante con esomeprazol, durante el tratamiento con warfarina o con otros derivados de la cumarina.

El omeprazol, así como el esomeprazol, actúan como inhibidores del CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio con cruzamiento, aumentó la $C_{máx}$ y el ABC para el cilostazol en un 18 % y 26 %, respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29 % y 69 %, respectivamente.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de esomeprazol 40 mg produjo un aumento del 32 % en el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo y una prolongación del 31 % de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), pero no produjo un aumento significativo en los niveles plasmáticos pico de la cisaprida. El intervalo QTc levemente prolongado que se observa después de la administración de cisaprida sola no se prolongó aún más cuando la cisaprida se administró en combinación con esomeprazol (consulte también la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Se ha demostrado que el esomeprazol no produce efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la amoxicilina, quinidina.

Los estudios que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no identificaron ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante los estudios a corto plazo.

Los resultados de los estudios en sujetos sanos demuestran una interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) entre el clopidogrel (dosis de carga de 300 mg/dosis de mantenimiento diaria de 75 mg) y esomeprazol (40 mg orales diarios) que deriva en una menor exposición al metabolito activo del clopidogrel en un promedio del 40 % y que deriva en una menor inhibición máxima de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio del 14 %.

Cuando el clopidogrel se administró junto con una combinación de dosis fija de esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg en comparación con clopidogrel solo en un estudio en sujetos sanos, hubo una disminución en la exposición de casi el 40 % del metabolito activo del clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en estos sujetos fue la misma en los grupos de clopidogrel y de clopidogrel + el producto combinado (esomeprazol + ASA).

Se han informado datos contradictorios sobre las implicancias clínicas de una interacción PK/PD del esomeprazol en términos de eventos cardiovasculares importantes en estudios observacionales y clínicos. Como precaución, no se recomienda el uso concomitante de clopidogrel.

Mecanismo desconocido: Se ha informado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles en suero de tacrolimus. Cuando se administra junto con PPI, se ha informado que aumenta los niveles de metotrexato en algunos pacientes. En la administración de metotrexato en altas dosis, es posible que se deba considerar un retiro temporal del esomeprazol.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética del esomeprazol: El esomeprazol es metabolizado por el CYP2C19 y el CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor del CYP3A4, la claritromicina (500 mg dos veces al día) produjo la duplicación de la exposición (ABC) al esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP 3A4 puede producir más del doble de exposición al esomeprazol. El inhibidor del CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol

aumentaron el ABC del omeprazol en un 280 %. Habitualmente, no se necesita un ajuste de la dosis de esomeprazol en ninguno de estos casos. Sin embargo, el ajuste de la dosis debería considerarse en pacientes con falla hepática grave y si se indica el tratamiento a largo plazo.

Los fármacos conocidos por inducir el CYP2C19 o CYP3A4, o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan), pueden derivar en niveles más bajos de esomeprazol en suero al aumentar el metabolismo del esomeprazol.

Uso en Embarazo y lactancia:

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos a Nexium son insuficientes. Con el omeprazol de mezcla racémica, los datos sobre una mayor cantidad de embarazos expuestos de estudios epidemiológicos no indican efectos de malformación o fetotóxicos. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo posnatal. Se debe tener precaución al recetar a mujeres embarazadas.

No se conoce si el esomeprazol se excreta en la leche materna. No se han llevado a cabo estudios en mujeres lactantes. Por lo tanto, Nexium no debe usarse durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El esomeprazol produce un efecto mínimo en la capacidad de conducir y operar maquinaria. Se han informado reacciones adversas tales como mareo (poco frecuente) y visión borrosa (rara) (consulte la sección 4.8). Si los pacientes sufrieran estos efectos, no deben conducir ni operar maquinaria.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A02BC05.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico. Inhibidor de la bomba de protones.

El esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción dirigido específico. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Tanto el isómero R como el isómero S del omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Mecanismo de acción: El esomeprazol es una base débil y se concentra y convierte en la forma activa en el entorno altamente ácido del canalículo secretor de la célula parietal, donde inhibe la enzima H⁺K⁺-ATPasa, la bomba de ácido, e inhibe la secreción de ácido basal y estimulada.

Efectos farmacodinámicos: Después de la administración de la dosis oral con esomeprazol 20 mg y 40 mg, la aparición del efecto se produce en una hora. Después de la administración repetida con 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la producción pico promedio de ácido después de la estimulación de pentagastrina se redujo en un 90 % al medirse 6-7 horas después de la administración de la dosis el día cinco.

Después de cinco días de administración de dosis oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico superior a 4 se mantuvo durante un tiempo promedio de 13 horas y 17 horas, respectivamente, en un periodo de 24 horas en pacientes con ERGE sintomática. La proporción de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas, respectivamente, fueron 76 %, 54 % y 24 %. para esomeprazol 20 mg. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron 97 %, 92 % y 56 %.

Usando el ABC como parámetro sustituto para la concentración en plasma, se demostró una relación entre la inhibición de la secreción de ácido y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición del ácido: La cicatrización de la esofagitis por reflujo con esomeprazol 40 mg se produce en aproximadamente el 78 % de los pacientes después de cuatro semanas y en el 93 % después de ocho semanas.

Un tratamiento de una semana con esomeprazol 20 mg dos veces al día y los antibióticos apropiados produce una erradicación correcta de *H. pylori* en aproximadamente el 90 % de los pacientes. Después del tratamiento de erradicación de una semana, no se necesita una monoterapia posterior con fármacos antiseoretos para la cicatrización eficaz de la úlcera y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con sangrado por úlcera péptica confirmada por endoscopia caracterizada como Forrest Ia, IIa o IIb (9 %, 43 %, 38 % y 10 %, respectivamente) fueron aleatorizados para recibir solución de Nexium para infusión (n = 375) o placebo (n = 389). Después de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron esomeprazol 80 mg como infusión intravenosa durante 30 minutos, seguida de una infusión continuada de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Después del periodo inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron Nexium 40 mg oral abierto durante 27 días para la supresión de ácido. La incidencia de un nuevo sangrado en el lapso de los 3 días fue del 5,9 % en el grupo tratado con Nexium en comparación con el 10,3 % para el grupo de placebo. A los 30 días después del tratamiento, la incidencia de un nuevo sangrado en el grupo tratado con Nexium frente al grupo tratado con placebo fue del 7,7 % frente al 13,6 %.

Otros efectos relacionados con la inhibición del ácido: Durante el tratamiento con productos medicinales antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta debido a la menor acidez gástrica. El mayor nivel de CgA puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. La evidencia publicada sugiere que los inhibidores de la bomba de protones deben discontinuarse entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. El objetivo es permitir que los niveles de CgA que podrían ser falsamente elevados después del tratamiento con PPI regresen al intervalo de referencia.

Se ha observado un número más alto de células ECL posiblemente relacionado con los mayores niveles de gastrina en suero tanto en niños como en adultos durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antiseoretos, se informaron quistes glandulares gástricos con una frecuencia un tanto mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácidos, son benignos y parecen ser reversibles. La menor acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones puede causar un leve aumento del riesgo de padecer infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter*, y en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

Eficacia clínica

En dos estudios con ranitidina como comparador activo, Nexium exhibió un mejor efecto en la cicatrización de úlceras gástricas en pacientes que tomaban AINE, incluidos AINE selectivos de la COX-2.

En dos estudios con placebo como comparador, Nexium exhibió un mejor efecto en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes que tomaban AINE (>60 años de edad y/o con úlcera previa), incluidos AINE selectivos de la COX-2.

Población pediátrica: En un estudio de pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años de edad) que recibieron tratamiento con PPI a largo plazo, el 61 % de estos niños desarrolló

grados menores de hiperplasia de células ECL sin relevancia clínica conocida y sin desarrollo de gastritis atrófica o tumores carcinoides.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Esomeprazol es un ácido lábil y se administra oralmente como gránulos entéricos recubiertos. La conversión *in vivo* al isómero R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, con niveles plasmáticos pico ocurriendo aproximadamente 1-2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% luego de una sola dosis de 40 mg y aumenta hasta 89% luego de la administración repetida una vez al día. En el caso de esomeprazol 20 mg los valores correspondientes son 50% y 68%, respectivamente.

La ingesta de comida retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol a pesar de que esto no tuvo influencia significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

Distribución: El volumen aparente de distribución en estado de reposo en sujetos sanos es de aproximadamente 0.22 l/kg de peso corporal. Esomeprazol se une a la proteína de plasma en un 97%.

Biotransformación: Esomeprazol se metaboliza completamente por el sistema del citocromo P450 (CYP). La parte principal del metabolismo de esomeprazol es dependiente de la CYP2C19 polimórfica, responsable de la formación de los hidroximetabolitos y desmetilmetabolitos de esomeprazol. La parte restante es dependiente de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el principal metabolito en el plasma.

Eliminación: Los parámetros a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en personas con una enzima CYP2C19 funcional, y extensos metabolizadores. El total de depuración en plasma es cercano a 17 l/h luego de una sola dosis, y cercano a 9 l/h luego de una administración repetida. La vida media de eliminación en plasma es cercana a 1.3 horas luego de administración repetida una vez al día. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis, sin tendencia de acumulación durante la administración una vez al día. Los metabolitos principales de esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción de ácido gástrico. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina, y la cantidad restante en las heces. Menos del 1% del fármaco origen se encuentra en la orina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

1. Coloque la tableta en una jeringa apropiada y llene la jeringa con aproximadamente 25 ml de agua y aproximadamente 5 ml de aire. En el caso de algunas sondas, se requiere dispersión en 50 ml de agua para evitar que los gránulos bloqueen la sonda.
2. Agite inmediatamente la jeringa durante aproximadamente 2 minutos para dispersar la tableta.
3. Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba y verifique que la punta no está obstruida.
4. Conecte la jeringa a la sonda mientras mantiene la posición antes mencionada.
5. Agite la jeringa y colóquela con la punta apuntando hacia abajo. Inyecte inmediatamente 5 – 10 ml en la sonda. Invierta la jeringa luego de la inyección y agite (la jeringa debe sostenerse con la punta apuntando hacia arriba para evitar la obstrucción de la misma)
6. Gire la jeringa con la punta hacia abajo e inyecte inmediatamente otros 5 – 10 ml en la sonda. Repita este procedimiento hasta que la jeringa esté vacía.
7. Llene la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repita el paso 5 en caso de ser necesario para limpiar cualquier sedimento que haya quedado en la jeringa. En el caso de algunas sondas, se necesitan 50 ml de agua.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2022.