

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	NEXIUM® 10 mg (Esomeprazol)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Granulos gastro-resistentes para suspensión oral
<b>Fortaleza:</b>	10 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 28 sobres de PET/AL/PEBD con 3043,0 mg cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ASTRAZENECA UK LIMITED, Cheshire. Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1- ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado 2- ASTRAZENECA S.A. DE C.V. Ciudad de México, México. Acondicionador primario y secundario
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-068-A02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	9 de abril de 2009
<b>Composición:</b>	
Cada sobre contiene:	
Esomeprazol (eq. a 11,1 mg de esomeprazol magnésico trihidratado)	10,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Nexium suspensión oral está indicada principalmente para:

Población pediátrica

Niños entre 1-11 años de edad

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo comprobada por vía endoscópica

Tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)

Niños mayores de 4 años de edad

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

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años

Para indicaciones en pacientes a partir de los 12 años de edad se hace referencia a la Información para prescribir de la tableta gastrorresistente de Nexium.

La suspensión oral de Nexium también puede usarse en pacientes con dificultad para tragar tabletas dispersadas de Nexium.

**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:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.ej. pérdida de peso no intencional significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospeche la presencia o exista úlcera gástrica, debe excluirse la malignidad, ya que el tratamiento con Nexium pudiera aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

**Uso de largo plazo**

Los pacientes bajo tratamiento de largo plazo (particularmente aquellos tratados durante más de un año) deben permanecer bajo vigilancia regular. El tratamiento de largo plazo está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o mayor a los 12 años, consulte la sección de posología).

**Tratamiento a demanda**

Debe avisarse a los pacientes bajo tratamiento a demanda que deben contactar a sus médicos en caso de los síntomas cambien de naturaleza. No se ha investigado el tratamiento a demanda en niños y, por lo tanto, no se recomienda en este grupo de pacientes.

**Erradicación de la *Helicobacter Pylori*:**

Al momento de prescribir esomeprazol para la erradicación de la *Helicobacter pylori* deben tenerse en consideración las posibles interacciones farmacológicas de todos los componentes en la terapia triple.

Claritromicina es un inhibidor potente de la CYP3A4 y por tanto deben considerarse las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se usa terapia triple en pacientes que toman de forma concurrente otros fármacos metabolizados mediante la CYP3A4, tales como cisaprida.

**Infecciones gastrointestinales**

El tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones pudiera llevar a un ligero aumento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

**Absorción de la vitamina B12**

Esomeprazol, como ocurre con todos los medicamentos bloqueadores de ácido, pudiera reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe considerarse en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para una menor absorción de la vitamina B12 bajo terapia de largo plazo.

**Hipomagnesemia**

Se ha reportado hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IPP) como por ejemplo esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden ocurrir manifestaciones graves de hipomagnesemia tales como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero pudieran empezar insidiosamente y pasar desapercibidas. En los pacientes más afectados, la hipomagnesemia mejoró luego del reemplazo de magnesio y la discontinuación de los IPP.

En el caso de pacientes que se tiene previsto que se encuentren bajo tratamiento prolongado o que tomen IPP con digoxina o medicamentos que pudieran causar hipomagnesemia (p.ej. diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar medir los

niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IPP y de forma periódica durante el tratamiento.

#### Riesgo de fracturas

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan en dosis altas y durante largos períodos (>1 año), pudieran aumentar modestamente el riesgo de fractura de caderas, muñecas y columna, predominantemente en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos.

Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de bomba de protones pudieran aumentar el riesgo global de fractura entre un 10-40%. Cierta parte de este aumento pudiera deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes bajo riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo con los lineamientos clínicos vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos muy poco frecuentes de LECS. En caso de ocurrir lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y en caso de venir acompañadas por artralgia, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata y el profesional de la salud debe considerar la interrupción de Nexium. LECS luego del tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones pudiera aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

#### Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la coadministración de esomeprazol con atazanavir (consulte la sección Interacciones). En caso de que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considere inevitable, se recomienda un monitoreo clínico cercano en combinación con un aumento en la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir; no debe excederse la dosis de esomeprazol 20 mg.

Esomeprazol es un inhibidor de la CYP2C19. Al momento de iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través de la CYP2C19. Se observa una interacción entre clopidogrel y esomeprazol. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, no se recomienda el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Al prescribir esomeprazol para la terapia a demanda, deben considerarse las implicaciones con relación a las interacciones con otros fármacos debido a las fluctuantes concentraciones plasmáticas de esomeprazol.

#### Reacciones adversas cutáneas serias (RACS)

En ocasiones muy poco frecuentes se han notificado reacciones adversas cutáneas serias (RACS), como eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMES), que pueden poner en peligro la vida, en asociación con el tratamiento con esomeprazol.

Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas de la reacción cutánea grave EM/SSJ/NET/RACS y deben acudir a su médico de inmediato cuando observen cualquier signo o síntoma que indique su presencia.

Esomeprazol se debe suspender de inmediato ante los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y debe proporcionarse atención médica adicional/vigilancia estrecha según sea necesario.

Los pacientes con EM/SSJ/NET/RACS no deben volver a tomar esomeprazol.

#### Sucrosa y glucosa

Este medicamento contiene sucrosa y glucosa. Los pacientes con problemas hereditarios inusuales de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasa- isomaltasa no deben tomar este medicamento.

#### Interferencia con pruebas de laboratorio

El aumento en el nivel de cromogranina A (CgA) pudiera interferir con las investigaciones sobre tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, debe interrumpirse el tratamiento de esomeprazol durante al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (consulte la sección Farmacodinamia). En caso de que los niveles de CgA y gastrina no

hayan vuelto al rango de referencia luego de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después de la cesación del tratamiento con inhibidor de la bomba de protones.

**Efectos indeseables:**

Resumen del perfil de seguridad

La cefalea, el dolor abdominal, la diarrea y las náuseas se encuentran entre las reacciones adversas que han sido reportadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos (e igualmente en el uso poscomercialización). Adicionalmente, el perfil de seguridad es similar para las distintas formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos etarios y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento fueron identificadas o se sospechó su existencia en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y poscomercialización. Las reacciones se clasificaron de acuerdo con la frecuencia: muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ; inusuales  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ; muy inusuales  $< 1/10,000$ ; desconocidas (no puede estimarse con base en 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
	Desconocidos	Hipomagnesemia; 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 (NET), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS)
	Desconocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Fractura de la cadera, muñeca o columna vertebral
	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

### Posología y modo de administración:

Población pediátrica

Niños entre 1 – 11 años con un peso corporal de  $\geq 10$  kg

Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo comprobada por vía endoscópica

Peso  $\geq 10$ -< 20 kg: 10 mg una vez al día durante 8 semanas.

Peso  $\geq 20$  kg: 10 mg o 20 mg una vez al día durante 8 semanas.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

10 mg una vez al día durante 8 semanas.

No se han estudiado las dosis superiores a 1 mg/kg/día. Niños mayores a 4 años de edad

Tratamiento de úlcera duodenal ocasionada por la *Helicobacter pylori*

Al momento de seleccionar la terapia de combinación apropiada, debe tenerse en consideración las guías 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 adecuado de agentes antibacterianos.

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista. La posología recomendada es:

Peso	Posología
< 30 kg	Combinación con dos antibióticos: Nexium 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal y claritromicina 7.5 mg/kg de peso corporal se administran en conjunto dos veces al día durante una semana.
30 - 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Nexium 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7.5 mg/kg de peso corporal se administran 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 se administran en conjunto dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 1 año

La experiencia del tratamiento con esomeprazol en bebés < 1 año es limitada y por lo tanto el tratamiento no se recomienda.

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años

Para la posología en pacientes a partir de los 12 años se hace referencia a la Información para prescribir de la tableta gastroresistente de Nexium.

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.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En el caso de pacientes en edad  $\geq$  12 años con insuficiencia hepática grave, no debe excederse la dosis máxima de 20 mg de Nexium. En el caso de niños en edad entre 1-11 años con insuficiencia hepática grave, no debe excederse la dosis máxima de 10 mg.

Personas de edad avanzada

No se requiere el ajuste de dosis en personas de edad avanzada.

Método de administración

En el caso de la dosis de 10 mg debe vaciarse el contenido de un sobre de 10 mg en un vaso que contenga 15 ml de agua. En el caso de una dosis de 20 mg debe vaciarse el contenido de dos sobres de 10 mg en un vaso que contenga 30 ml de agua. No use agua carbonatada. Revuelva el contenido hasta que el gránulo se haya dispersado y deje que se espese por unos pocos minutos. Revuelva nuevamente y tome dentro de los siguientes 30 minutos. Los gránulos no deben masticarse ni triturarse. Enjuagar con 15 ml de agua para obtener todos los gránulos.

En el caso de pacientes que tengan colocada una sonda nasogástrica o gástrica

1. En el caso de una dosis de 10 mg, añadir el contenido de un sobre de 10 mg en 15 ml de agua.
2. En el caso de una dosis de 20 mg añadir el contenido de dos sobres de 10 mg en 30 ml de agua.
3. Revolver.
4. Dejar por unos pocos minutos para que se espese.

5. Revolver nuevamente.
6. Extraer la suspensión dentro de una jeringa.
7. Inyectar a través de la sonda entérica, tamaño francés igual o superior a 6, en el estómago dentro de 30 minutos después de la reconstitución.
8. Recargar la jeringa con 15 ml de agua para una dosis de 10 mg y 30 ml para una dosis de 20 mg.
9. Agitar y enjuagar cualquier contenido que quede en la sonda entérica dentro del estómago.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos

##### **Inhibidores de proteasa**

Se ha reportado que omeprazol interactúa con algunos inhibidores de proteasa. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones reportadas no siempre se conocen. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol pudiera cambiar la absorción de los inhibidores de proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son mediante la inhibición de la CYP2C19.

En el caso de atazanavir y nelfinavir, se ha reportado una disminución en los niveles séricos cuando se administran conjuntamente con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en voluntarios sanos resultó en una reducción sustancial en la exposición de atazanavir (aproximadamente una disminución del 75% en el ABC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$ ). El aumento de la dosis de atazanavir hasta 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición de atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg qd) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg en voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente el 30% en la exposición de atazanavir comparada con la exposición observada con atazanavir 300mg/ritonavir 100 mg qd sin omeprazol 20 mg qd. La coadministración de omeprazol (40 mg qd) redujo la media del ABC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de nelfinavir en un 36–39 % y la media del ABC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  para el metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las propiedades farmacocinéticas de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante con esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

En el caso de saquinavir (con ritonavir concomitante), se ha reportado un aumento en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg qd). El tratamiento con omeprazol 20 mg qd no tuvo efecto sobre la exposición de darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg qd no tuvo efectos sobre la exposición de amprenavir (con o sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg qd no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

##### **Metotrexato**

Cuando se administra conjuntamente con IPP, se ha reportado que los niveles de metotrexato aumentan en algunos pacientes. En el caso de administración de altas dosis de metotrexato pudiera tener que considerarse una suspensión temporal de esomeprazol.

##### **Tacrolimus**

Se ha reportado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus. Debe realizarse un monitoreo reforzado de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (depuración de creatinina), y ajustar la dosis de tacrolimus en caso de ser necesario.

##### **Medicamentos con absorción dependiente del pH**

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IPP pudiera disminuir o incrementar la absorción de medicamentos con una absorción dependiente del pH gástrico. Tal y como ocurre con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como cetoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con

esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diariamente) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada diez sujetos). La toxicidad de digoxina se ha reportado inusualmente. Sin embargo, debe tenerse cuidado cuando se administra esomeprazol a altas dosis en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe reforzarse el monitoreo terapéutico farmacológico de digoxina.

Medicamentos metabolizados mediante CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, la enzima principal metabolizadora de esomeprazol. De este modo, cuando esomeprazol se combina con medicamentos metabolizados mediante CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína etc., las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar y pudiera requerirse una reducción de dosis. Esto debe considerarse especialmente cuando se prescribe esomeprazol para la terapia a demanda.

Diazepam

La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol resultó en una disminución del 45% en la depuración del sustrato de diazepam de CYP2C19.

Fenitoína

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol resultó en un aumento del 13% en los niveles valle plasmáticos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se introduce o se suspende el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y  $ABC_{\tau}$  voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

Omeprazol así como esomeprazol actúan como inhibidores de CYP2C19. Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la  $C_{max}$  y el ABC respecto a cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69% respectivamente.

Cisaprida

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol y cisaprida resultó en un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (ABC) y un 31% de prolongación de la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos pico de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado que se observó luego de la administración de cisaprida solamente, no se prolongó adicionalmente cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

Warfarina

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol en pacientes tratados con warfarina en un ensayo clínico demostró que los tiempos de coagulación estaban dentro del rango aceptado. Sin embargo, durante la poscomercialización se han reportado unos pocos casos aislados de INR elevado de significancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitoreo al momento de iniciar y finalizar el tratamiento concomitante con esomeprazol durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de cumarina.

Clopidogrel

Resultados de estudios en sujetos sanos han demostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (carga de dosis de 300 mg /dosis de mantenimiento diaria de 75 mg) y esomeprazol (40 mg p.o. diariamente) resultando en una disminución de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio de 40% y resultando en una menor inhibición máxima de agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio de 14%.

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

Se han reportado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de una interacción de PK/PD de esomeprazol en términos de eventos cardiovasculares mayores provenientes tanto de estudios clínicos observacionales como clínicos. Como precaución se recomienda abstenerse del uso concomitante de clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

Amoxicilina y quinidina

Esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib

Estudios que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y bien de naproxeno o rofecoxib no identificaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes durante estudios de corto plazo.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben la CYP2C19 y/o CYP3A4

Esomeprazol se metaboliza mediante CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y de un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.), resultó en una duplicación de la exposición (ABC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP 3A4 pudiera resultar en más del doble de la exposición de esomeprazol. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentó el AUC<sub>τ</sub> de omeprazol en un 280%. No se requiere un ajuste regular de la dosis de esomeprazol en cualquiera de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y en caso de que se indique el tratamiento de largo plazo. El tratamiento de largo plazo está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o mayor a 12 años, consulte la sección 4.1).

Medicamentos que inducen la CYP2C19 y/o CYP3A4

Medicamentos que se sabe inducen la CYP2C19 o CYP3A4 o ambas (tales como rifampicina y la hierba de San Juan) pudieran llevar a una disminución de los niveles séricos de esomeprazol mediante el aumento del metabolismo de esomeprazol.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos con Nexium son insuficientes. Con la mezcla racémica, los datos de omeprazol sobre un número mayor de embarazos expuestos provenientes de estudios epidemiológicos indican la ausencia de efectos de malformaciones o fetotóxicos. Estudios en animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Estudios en animales con mezcla racémica no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo del embarazo, parto o posnatal. Debe tenerse cuidado al momento de prescribir Nexium en mujeres embarazadas.

Existe una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300-1000 de desenlaces de embarazo) que indica la ausencia de toxicidad malformativa o feto/neonatal para esomeprazol.

Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (consulte la sección Preclínica y Seguridad).

Lactancia

No se sabe si esomeprazol se excreta en la leche materna humana. Existe información insuficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/bebés. Esomeprazol no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica omeprazol no indican efectos con respecto a la fertilidad cuando se administró oralmente.

### **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). Si los pacientes sufrieran estos efectos, no deben conducir ni operar maquinaria.

**Sobredosis:**

Existe experiencia muy limitada a la fecha con sobredosis deliberadas. Los síntomas descritos con relación a una dosis oral de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis orales únicas de 80 mg de esomeprazol no presentaron inconvenientes. No se conoce un antídoto específico. El esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben aplicar medidas de respaldo generales.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A02BC05

Grupo farmacoterapéutico: Tracto alimentario y metabolismo; Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos; Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico; Inhibidores de la bomba de protones.

Esomeprazol es el isómero S de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción dirigido de forma específica. Constituye un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Tanto el isómero R como el S de omeprazol tienen actividad farmacodinámica similar.

**Mecanismo de acción**

Esomeprazol es una base débil y está concentrado y se convierte a la forma activa en el entorno altamente ácido de los canalículos secretorios de la célula parietal, donde inhibe la enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPasa – la bomba de ácido e inhibe tanto la secreción de ácido basal como estimulada.

**Efectos farmacodinámicos**

Luego de 5 días de administración oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la aparición de efectos ocurre dentro de una hora. Luego de la administración repetida con 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la media de la producción pico de ácido luego de estimulación con pentagastrina disminuyó en un 90% cuando se midió durante 6 – 7 horas luego de la administración en el día cinco.

Luego de cinco días de administración oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico por encima de 4 se mantuvo durante una media de tiempo de 13 horas y 17 horas, respectivamente durante 24 horas en pacientes con ERGE sintomático. La proporción de pacientes que mantenían un pH intragástrico por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas respectivamente para esomeprazol 20 mg fueron 76%, 54% y 24%. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron 97%, 92% y 56%.

Usando el ABC como parámetro sustituto para la concentración plasmática, se ha demostrado una relación entre la inhibición de secreción de ácido y la exposición.

La cicatrización de la esofagitis por reflujo con esomeprazol 40 mg ocurre en aproximadamente el 78% de los pacientes luego de cuatro semanas, y en el 93% luego de ocho semanas.

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretorios, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido. Igualmente aumenta la CgA debido a una disminución de la acidez gástrica. El aumento en el nivel de CgA pudiera interferir con las investigaciones sobre tumores neuroendocrinos. La evidencia publicada disponible sugiere que los inhibidores de la bomba de protones deben interrumpirse entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto es para permitir que los niveles de CgA que pudieran ser espuriamente elevados luego del tratamiento con IPP vuelvan al rango de referencia.

Se ha observado un aumento en el número de células ECL en niños y adultos durante el tratamiento de largo plazo con esomeprazol posiblemente relacionado con el aumento en los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos se considera que no son de significancia clínica.

Durante el tratamiento de largo plazo con medicamentos antisecretorios, se ha reportado la ocurrencia de quistes glandulares gástricos en una frecuencia algo mayor. Estos cambios

son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácido, son benignas y parecen ser reversibles.

Una menor acidez gástrica por cualquier mecanismo, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de bacterias que normalmente están presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones pudiera llevar a un ligero aumento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

Población pediátrica

ERGE – 1 a 11 años de edad

En un estudio multicéntrico con grupos paralelos, 109 pacientes pediátricos con ERGE comprobada por vía endoscópica (1 a 11 años) fueron tratados con Nexium una vez al día hasta por 8 semanas para evaluar la seguridad y tolerabilidad. La dosis en función del peso del paciente fue la siguiente:

Peso <20 kg: tratamiento una vez al día con esomeprazol 5 mg o 10 mg

Peso ≥20 kg: tratamiento una vez al día con esomeprazol 10 mg o 20 mg

Los pacientes fueron caracterizados endoscópicamente con respecto a la presencia o ausencia de esofagitis erosiva. Cincuenta y tres pacientes tuvieron esofagitis erosiva en basal. De los 45 pacientes que tuvieron endoscopia de seguimiento, 42 (93.3%) lograron que se resolviera su esofagitis erosiva (88.9%) o que mejorara (4.4%) luego de 8 semanas de tratamiento.

ERGE – 0 a 11 meses de edad

En un estudio controlado con placebo (98 pacientes en edades entre los 1-11 meses) se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con signos y síntomas de ERGE. Se administró esomeprazol 1 mg/kg una vez al día durante 2 semanas (fase abierta) y se incluyó a 80 pacientes para un período adicional de 4 semanas (fase de doble cegamiento, suspensión de tratamiento). No hubo diferencia significativa entre esomeprazol y placebo para el tiempo del criterio de valoración primario hasta la discontinuación por un agravamiento de los síntomas.

En un estudio controlado con placebo (52 pacientes en edad <1 mes) se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con síntomas de ERGE. Se administró esomeprazol 0.5 mg/kg una vez al día durante un mínimo de 10 días. No hubo una diferencia significativa entre esomeprazol y placebo en el criterio de valoración primario del cambio desde basal en el número de ocurrencias de síntomas de ERGE.

Los resultados provenientes de los estudios pediátricos muestran adicionalmente que 0.5 mg/kg y 1.0 mg/kg de esomeprazol en bebés de <1 mes y 1 a 11 meses de edad, respectivamente, redujo la media porcentual del tiempo con pH intraesofágico < 4.

El perfil de seguridad parecía ser similar al observado en adultos.

En un estudio en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años de edad) que recibían tratamiento de largo plazo con IPP, el 61% de los niños desarrollaron menores grados de hiperplasia de las células ECL sin significancia 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.

#### Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de esomeprazol ha sido estudiada en dosis de hasta 40 mg b.i.d. El área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dependiente de la dosis y resulta en un aumento superior al proporcional a la dosis en el ABC luego de la administración repetida. Esta dependencia tiempo – y dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer pasaje y de la depuración sistémica causado probablemente por una inhibición de la enzima de CYP2C19 por parte de esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Metabolizadores deficientes

Aproximadamente  $2.9 \pm 1.5\%$  de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores deficientes. En estas personas el metabolismo de esomeprazol probablemente se cataliza principalmente por CYP3A4. Luego de repetir la administración una vez al día de 40 mg de esomeprazol oral, la media del área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática fue de aproximadamente 100% más alta en metabolizadores deficientes en comparación con sujetos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). La media del pico de concentraciones plasmáticas aumentó en alrededor del 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de esomeprazol.

##### Género

Luego de una sola dosis de 40 mg de esomeprazol la media del área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática es de aproximadamente 30% más alta en mujeres que en hombres. No se observó diferencia de género luego de la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de esomeprazol.

##### Insuficiencia hepática

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada pudiera deteriorarse. La tasa metabólica disminuye en pacientes con disfunción hepática grave que resulta en una duplicación del área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática de esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg en pacientes con disfunción grave. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con una dosis de una vez al día.

##### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con reducción de la función renal. En virtud de que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del componente base, no se espera que el metabolismo de esomeprazol cambie en pacientes con deterioro de la función renal.

Personas de edad avanzada

El metabolismo de esomeprazol no cambia significativamente en sujetos de edad avanzada (71-80 años de edad).

Población pediátrica

Adolescentes entre 12-18 años:

Luego de una administración repetida de dosis de 20 mg y 40 mg de esomeprazol en adolescentes de 12-18 años, la exposición total (ABC) y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco ( $t_{max}$ ) fue similar a la observada en adultos.

Niños de 1 – 11 años:

Luego de la administración repetida de dosis de 10 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) fue similar dentro del rango de edad entre 1 y 11 años, y la exposición fue similar a la observada con la dosis de 20 mg en adolescentes y adultos. Luego de una administración repetida de dosis de 20 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) fue superior en niños entre 6 y 11 años en comparación con la misma dosis en adolescentes y adultos.

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

No procede.

Para los pacientes con sonda nasogástrica o gástrica

1. Para una dosis de 10 mg, agregar el contenido de un saché de 10 mg en un vaso que contenga 15 ml de agua.
2. Para una dosis de 20 mg, agregar el contenido de dos sachés de 10 mg en un vaso que contenga 30 ml de agua.
3. Revolver.
4. Esperar unos minutos hasta que espese.
5. Revolver nuevamente.
6. Extraer la suspensión con una jeringa.
7. Inyectar a través de la sonda entérica tamaño francés 6 o más en el estómago en el lapso de los 30 minutos después de la reconstitución.
8. Volver a llenar la jeringa con 15 ml de agua para una dosis de 10 mg y 30 ml para una dosis de 20 mg.
9. Agitar y descargar el contenido residual de la sonda entérica en el estómago.
10. La suspensión no utilizada debe desecharse.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2023,