

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	NEXIUM ® 20 mg (Esomeprazol magnésico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	20 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 ó 4 blísteres de AL/AL con 7 tabletas recubiertas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ASTRAZENECA U.K. LIMITED., Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1-ASTRAZENECA A.B., Södertälje, Suecia. Producto terminado. 2- ASTRAZENECA A.B., Ciudad de Mexico, Mexico. Acondicionar primario y secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1855
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de diciembre de 2002
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
Esomeprazol magnésico (eq. a 22,3 mg de esomeprazol magnésico trihidratado)	20,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	30 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Nexium tabletas está indicado en adultos para:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo

Manejo de largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para prevenir recidivas

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos apropiados para la erradicación de *Helicobacter pylori* y

Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y

Prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

Pacientes que requieren terapia continua con AINE

Cicatrización de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINE, en pacientes bajo riesgo.

Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison

Nexium tabletas está indicado en adolescentes a partir de los 12 años para:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo

Manejo de largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para evitar recidiva

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

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

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a los benzimidazoles sustituidos, o a cualquiera de los excipientes.

Esomeprazol no debe usarse de forma concomitante con nelfinavir.

### **Precauciones:**

En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.ej. pérdida de peso involuntaria y 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 síntomas y retrasar el diagnóstico.

Uso de largo plazo

Los pacientes bajo tratamiento de largo plazo (particularmente aquellos tratados por más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia regular.

Tratamiento a demanda

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Erradicación del *Helicobacter pylori*

Al momento de prescribir esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, deben considerarse las posibles interacciones farmacológicas para todos los componentes en la terapia triple. La claritromicina es un inhibidor potente de CYP3A4 y por lo tanto deben considerarse las contraindicaciones e interacciones para claritromicina cuando se usa terapia triple en pacientes que toman de forma concurrente otros fármacos metabolizados mediante CYP3A4 como por ejemplo cisaprida.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con 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 del ácido, pudiera reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o

aclorhidria. Esto debe considerarse en pacientes con bajas reservas corporales o factores de riesgo de 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. Pudieran ocurrir graves manifestaciones de hipomagnesemia como por ejemplo 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 fractura

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 (LECSA)

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.

#### Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la coadministración de esomeprazol con atazanavir. 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 interacciones con otros fármacos debido a las fluctuantes concentraciones plasmáticas de esomeprazol.

#### Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR)

Las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como el eritema multiforme (EM), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida, se han reportado, muy raramente, en asociación con el tratamiento con esomeprazol.

Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de la reacción cutánea grave EM/SJS/TEN/DRESS y deben consultar a su médico de inmediato cuando observen signos o síntomas indicativos.

El esomeprazol debe interrumpirse inmediatamente ante los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se debe proporcionar atención médica adicional/vigilancia estrecha según sea necesario.

No se debe realizar una nueva provocación en pacientes con EM/SJS/TEN/DRESS.

#### Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios inusuales de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa- 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.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, esencialmente 'libre de sodio'.

#### **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 se identificaron o se sospechó su existencia en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y poscomercialización. Se determinó que ninguna de ellas estaba relacionada con la dosis. Las reacciones se clasificaron de acuerdo con la frecuencia: muy frecuentes >1/10; frecuentes >1/100 a <1/10; poco frecuentes >1/1,000 a <1/100; inusuales >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
	Desconocida	Hipomagnesemia (consulte la sección Advertencias y Precauciones); 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), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
	Desconocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (consulte la sección Advertencias y Precauciones)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Fractura de la cadera, muñeca o columna vertebral (consulte la sección Advertencias y Precauciones)
	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
--	-----------	------------------------------------

#### Reporte de presuntas reacciones adversas

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:**

Posología

Adultos

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo 40 mg una vez al día durante 4 semanas.

Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en quienes la esofagitis no ha cicatrizado o que presentan síntomas persistentes.

Manejo de largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para prevenir 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. En caso de que no se haya alcanzado el control de los síntomas luego de 4 semanas, debe seguirse investigando al paciente. Una vez que los síntomas se hayan resuelto, puede lograrse un control posterior de los síntomas usando 20 mg una vez al día. Puede usarse un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando fuere necesario. En pacientes tratados con AINE bajo riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda el control posterior de síntomas usando un régimen a demanda.

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 Farmacocinética).

##### 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 Farmacocinética).

##### Personas de edad avanzada

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

##### Población pediátrica

Adolescentes a partir de los 12 años de edad

##### Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

##### Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo

40 mg una vez al día por 4 semanas

Se recomienda un tratamiento de 4 semanas adicionales para pacientes en quienes la esofagitis no ha cicatrizado o que presentan síntomas persistentes.

##### Manejo de largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para prevenir 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. En caso de que no se haya logrado el control de los síntomas luego de 4 semanas, debe seguirse investigando al paciente. Una vez que los síntomas se hayan resuelto, puede lograrse el control posterior de los síntomas usando 20 mg una vez al día.

##### 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 antibiótico: 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.

Método 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 tómelo. 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.

#### **Interacciones 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 una vez al día) 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 una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) 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 (consulte la sección Advertencias y Precauciones) y la administración concomitante con esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (consulte la sección Contraindicaciones).

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 una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la

exposición de darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición de amprenavir (con o sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día 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.

Esomeprazol inhibe la 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  $ABC_{0-12}$  de 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 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 (consulte la sección Advertencias y Precauciones).

## 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 CYP3A4 pudiera

resultar en más del doble de la exposición de esomeprazol. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentó el  $ABC_T$  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.

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.

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:**

Esomeprazol tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Se han reportado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (inusual). En caso de resultar afectados, los pacientes no deben conducir ni usar máquinas.

### **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 únicas de 80 mg de esomeprazol no presentaron inconvenientes. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a la proteína del plasma y por tanto no es dializable con facilidad. Como ocurre en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas generales de apoyo.

## Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A02BC05

Grupo farmacoterapéutico: Tracto alimentario, 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 la 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.

Una semana de tratamiento con esomeprazol 20 mg b.i.d. y antibióticos adecuados, resulta en una erradicación exitosa de *H. pylori* en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Luego del tratamiento de erradicación por una semana, no existe necesidad de monoterapia subsiguiente con fármacos antisecretorios para una efectiva cicatrización de la úlcera y resolución de síntomas en úlceras duodenales sin complicaciones.

En un estudio clínico aleatorizado, con doble cegamiento, controlado por placebo, los pacientes con hemorragia confirmada endoscópicamente por úlcera péptica caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente) fueron asignados aleatoriamente para recibir solución de Nexium por infusión (n=375) o placebo (n=389). Luego de la hemostasis endoscópica, los pacientes recibieron bien 80 mg de esomeprazol como infusión intravenosa durante 30 minutos seguidos por una infusión continua de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Luego del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron de forma abierta 40 mg de Nexium por vía oral durante 27 días para la supresión del ácido. La ocurrencia del resangrado dentro de 3 días fue del 5.9% en el grupo tratado con Nexium en comparación con el 10.3% para el grupo con placebo. A los 30 días postratamiento, la ocurrencia del resangrado en el grupo tratado con Nexium versus el tratado con placebo fue del 7.7% vs. 13.6%.

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretoarios, 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. Se considera que los hallazgos no son de significancia clínica.

Durante el tratamiento de largo plazo con medicamentos antisecretoarios, 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*.

#### Eficacia clínica

En dos estudios con ranitidina como un comparador activo, Nexium demostró un mejor efecto en la cicatrización de úlceras gástricas en pacientes que usan AINE, incluyendo AINEs selectivos de COX-2.

En dos estudios con placebo como comparador, Nexium demostró mejor efecto en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes que usan AINE (edades >60 y/o con úlcera previa), incluyendo AINEs selectivos de COX-2.

#### Población pediátrica

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, la media del área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática fue 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 para ambas dosis de esomeprazol.

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

No existen requerimientos especiales para su desecho.

#### Administración a través sonda gástrica

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.

Agite inmediatamente la jeringa durante aproximadamente 2 minutos para dispersar la tableta.

Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba y verifique que la punta no está obstruida.

Conecte la jeringa a la sonda mientras mantiene la posición antes mencionada.

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)

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.

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:** 30 de noviembre de 2023.