

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Nexium® 10 mg (Esomeprazol)
Forma farmacéutica:	Gránulos gastro-resistentes para suspensión oral
Fortaleza:	10 mg/sobre
Presentación:	Estuche por 28 sobres de PET/AL/PEBD con 3043 mg cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	AstraZeneca U.K. Limited, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante, país:	AstraZeneca AB, Suecia. 1-Formulación y envase a granel AstraZeneca S.A. de C.V., México. 2-Acondicionador primario y secundario
Número de Registro Sanitario:	M-09-068-A02
Fecha de Inscripción:	9 de abril de 2009
Composición:	
Cada sobre contiene:	
Esomeprazol (eq. a 11,1 mg de esomeprazol magnésico trihidratado)	10,0 mg
Esferas de azúcar de 0.250-0.355mm	7,4 mg
Glucosa anhidra	75,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

La suspensión oral de Nexium está indicada principalmente para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en niños de 1 a 11 años.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo comprobada mediante endoscopia.

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

La suspensión oral Nexium también puede usarse para pacientes que tienen dificultades para ingerir los comprimidos gastrorresistentes Nexium dispersados.

Para obtener indicaciones para pacientes a partir de 12 años, se incluye una referencia a la información de receta de los comprimidos gastrorresistentes 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:

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. El tratamiento a largo plazo está indicado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años, consulte la sección Indicaciones terapéuticas).

Se debe indicar a los pacientes con tratamiento a solicitud que se comuniquen con el médico si los síntomas cambian de características. El tratamiento a solicitud no se ha investigado en niños y, por lo tanto, no se recomienda en este grupo de pacientes. 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).

Este producto medicinal contiene sacarosa y glucosa. 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 recomienda 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. 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 finalizar el tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

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 $\geq 1/10$, 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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia, trombocitopenia Muy raras: Agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunitario

Raras: Reacciones de hipersensibilidad; p. ej., fiebre, angioedema y reacción/choque anafiláctico

Trastornos metabólicos y alimenticios Poco frecuentes: Edema periférico Raras: Hiponatremia

Desconocidas: Hipomagnesemia (consulte la sección "Advertencias y precauciones especiales de uso"); la hipomagnesemia puede estar correlacionada con la hipocalcemia. La hipomagnesemia también puede estar asociada con la hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Raras: Agitación, confusión, depresión Muy raras: Agresión, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: Mareos, parestesia, somnolencia Raras: Alteraciones en el sentido del gusto

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto vestibular

Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino Raras: Broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de la glándula fúndica (benignos)

Poco frecuentes: Sequedad de boca

Raras: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Desconocidas: Colitis microscópica

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas Raras: Hepatitis con o sin ictericia

Muy raras: Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, erupción, urticaria Raras: Alopecia, fotosensibilidad

Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

Desconocidas: Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Fractura de cadera, muñeca o columna (consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso)

Raras: Artralgia, mialgia

Muy raras: Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Nefritis intersticial; en algunos pacientes, se ha informado insuficiencia renal concomitante

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Muy raras: Ginecomastia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: Malestar, aumento de la sudoración

Posología y modo de administración:

Posología

Niños de 1 a 11 años con un peso corporal de ≥ 10 kg

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo comprobada mediante endoscopia.

Peso ≥ 10 -< 20 kg: 10 mg una vez al día durante 8 semanas. Peso ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg una vez al día durante 8 semanas.

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

10 mg una vez al día durante un máximo de 8 semanas. Las dosis de más de 1 mg/kg/día no se han estudiado.

Método de administración

Para una dosis de 10 mg, vaciar el contenido de un saché de 10 mg en un vaso que contenga 15 ml de agua. Para una dosis de 20 mg, vaciar el contenido de dos sachés de 10 mg en un vaso que contenga 30 ml de agua. No usar agua carbonatada. Revolver el contenido hasta que los gránulos se hayan dispersado y dejar unos minutos para que espese. Revolver nuevamente y beber en el lapso de 30 minutos. Los gránulos no se deben masticar ni triturar. Enjuagar con 15 ml de agua para obtener todos los gránulos.

Para los pacientes con sonda nasogástrica o gástrica colocada: consulte la sección Precauciones especiales para obtener instrucciones sobre la eliminación y manipulación para la preparación y administración.

Niños menores de 1 año.

La experiencia del tratamiento con esomeprazol en bebés de < 1 año es limitada y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento (consulte la sección Farmacodinámica).

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años

Para obtener información sobre la posología para pacientes a partir de 12 años, se incluye una referencia a la información de receta de los comprimidos gastrorresistentes Nexium.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para pacientes de ≥ 12 años con insuficiencia hepática grave, no se debe superar la dosis máxima de Nexium 20 mg. Para niños de 1-11 años con insuficiencia hepática grave, no se debe superar la dosis máxima de 10 mg (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

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

Productos medicinales con absorción dependiente 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, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$). 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, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ del nelfinavir en un 36-39 % y la media del ABC, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 el 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 CYP 2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio con cruzamiento, aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el ABC para el cilostrazol 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 o 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. El tratamiento a largo plazo está indicado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años, consulte la sección Indicaciones terapéuticas).

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). 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 en relación con los 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis únicas de esomeprazol 80 mg no presentaron problemas. 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:

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la bomba de protones Código ATC: A02B C05

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.

Lugar y 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.

Efecto en la secreción de ácido gástrico

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 reduce 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 GERD 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.

Otros efectos relacionados con la inhibición del ácido

Durante el tratamiento con productos medicinales antisecretores, 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 antisecretores, 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 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.

Población pediátrica

ERGE – de 1 a 11 años

En un estudio multicéntrico de grupos paralelos, 109 pacientes pediátricos con ERGE confirmada mediante endoscopia (1 a 11 años de edad) fueron tratados con NEXIUM una vez al día por un máximo de 8 semanas para evaluar la seguridad y la tolerabilidad. Administración de dosis según el peso del paciente de la siguiente manera:

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 según la presencia o ausencia de esofagitis erosiva. Cincuenta y tres pacientes tenían esofagitis erosiva al inicio. De los 45 pacientes que se realizaron endoscopia en el seguimiento, 42 (93,3 %) tenían una esofagitis erosiva resuelta (88,9 %) o mejorada (4,4 %) después de 8 semanas de tratamiento.

ERGE – de 0 a 11 meses de edad

En un estudio controlado con placebo (98 pacientes de 1 a 11 meses de edad), 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 incluyeron

80 pacientes durante 4 semanas adicionales (doble ciego, fase de retiro del tratamiento). No hubo una diferencia significativa entre el esomeprazol y el placebo en el momento del criterio de valoración primario hasta la interrupción debido a un empeoramiento de los síntomas.

En un estudio controlado con placebo (52 pacientes de < 1 mes de edad), se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con síntomas de ERGE. Se administró esomeprazol 0,5 mg/kg una vez al día se administró durante un mínimo de 10 días. No hubo una diferencia significativa entre el esomeprazol y el placebo en el criterio de valoración primario, cambio con respecto al inicio de la cantidad de eventos de síntomas de ERGE.

Los resultados de los estudios pediátricos también demuestran que 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg de esomeprazol en bebés de < 1 mes y de 1 a 11 meses de edad, respectivamente, redujeron el porcentaje promedio de tiempo con pH intraesofágico < 4.

El perfil de seguridad pareció similar al observado en adultos.

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 y distribución

El esomeprazol es lábil en medio ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico. La conversión in vivo en el isómero R es insignificante. La absorción del esomeprazol es rápida y los niveles en plasma pico se producen aproximadamente de 1 a 2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64 % después de una dosis única de 40 mg y aumenta al 89 % después de la administración repetida una vez al día. Para el esomeprazol 20 mg, los valores correspondientes son del

50 % y 68 %, respectivamente. El volumen de distribución aparente en estado estacionario en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. El esomeprazol se une en un 97 % a las proteínas plasmáticas. La ingesta de alimentos retarda y aumenta la absorción del esomeprazol, aunque esto no afecta significativamente el efecto del esomeprazol en la acidez intragástrica.

Metabolismo y excreción

El esomeprazol es metabolizado por completo por el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo de esomeprazol depende del CYP2C19 polimórfico, responsable de la formación de los metabolitos hidroxí y desmetil del esomeprazol. El resto depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el principal metabolito en plasma.

Los parámetros a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en personas con una enzima CYP2C19 funcional, que son metabolizadores extensivos.

La depuración plasmática total es de aproximadamente 17 l/h después de una dosis única y de aproximadamente 9 l/h después de la administración repetida. La semivida de eliminación en plasma es de aproximadamente 1,3 horas después de la administración de dosis repetida una vez al día. La farmacocinética del esomeprazol se ha estudiado en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y produce un aumento mayor que proporcional a la dosis en el ABC después de la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe al descenso del metabolismo de primer paso y depuración sistémica causada probablemente por la inhibición de la enzima de CYP2C19 por el esomeprazol y/o su metabolito sulfona. El esomeprazol se elimina por completo del plasma entre las dosis sin tendencia de acumulación durante la administración una vez al día.

Los principales metabolitos del esomeprazol no producen efecto en la secreción del ácido gástrico. Prácticamente el 80 % de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces. Menos del 1 % del fármaco principal se detecta en la orina.

Poblaciones de pacientes especiales

Aproximadamente el 2,9 □□1,5 % de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y por eso se denominan metabolizadores lentos. En estas personas, el metabolismo del esomeprazol se cataliza probablemente en su mayoría mediante el CYP3A4. Después de la administración repetida de 40 mg de esomeprazol una vez al día, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo promedio fue aproximadamente un 100 % más alta en los metabolizadores lentos que en los sujetos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas pico promedio aumentaron en aproximadamente un 60 %. Estos hallazgos no afectan la posología del esomeprazol.

El metabolismo del esomeprazol no se modifica considerablemente en sujetos de edad avanzada (71-80 años de edad).

Después de una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo promedio es aproximadamente un 30 % más alta en mujeres que en hombres. No se observa una diferencia por sexo después de la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no afectan la posología del esomeprazol.

Es posible que el metabolismo del esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada se vea afectado. La tasa metabólica desciende en pacientes con disfunción hepática grave, lo que produce una duplicación del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del esomeprazol. Por lo tanto, no se debe superar un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción grave. El esomeprazol o sus principales metabolitos no muestran ninguna tendencia a acumularse con la administración de dosis una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con función renal reducida. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, no se prevé que el metabolismo del esomeprazol cambie en pacientes con función renal deficiente.

Uso pediátrico

Adolescentes de 12 a 18 años:

Después de la administración de dosis repetida de 20 mg y 40 mg de esomeprazol en adolescentes de 12 a 18 años de edad, la exposición total (ABC) y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre ($t_{m\acute{a}x}$) fueron similares a los de los adultos.

Niños de 1 a 11 años:

Después de la administración de dosis repetida de 10 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) fue similar en el rango etario de 1 a 11 años y la exposición fue similar a la exposición observada con la dosis de 20 mg en adolescentes y adultos. Después de la administración de dosis repetida de 20 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) fue superior en niños de 6 a 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.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2018.