

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

NEXIUM® esomeprazol

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Granulado para suspensión oral

Cada sobre contiene:

Esomeprazol magnésico trihidratado equivalente a
de esomeprazol

2.5, 5 y 10 mg

Excipiente cbp

Un sobre

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

NEXIUM® está indicado en:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático de ERGE.

Pacientes que requieren terapia con AINES

- Tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores asociados a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos AINES selectivos para COX-2.
- Prevención en pacientes con riesgo elevado de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos AINES selectivos para COX-2.

Erradicación de *H. pylori* en combinación con antibióticos apropiados

- Cicatrización de úlcera duodenal asociada a *H. Pylori*.
- Prevenir recaídas en pacientes con úlceras pépticas asociadas a *H. Pylori*.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra generalmente como gránulos de capa entérica. La conversión *in vivo* al R-isómero es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, con una concentración plasmática máxima en una a dos horas después de la toma. Su biodisponibilidad absoluta es de 64% después de una sola dosis de 40 mg y se incrementa a 89% después de dosis repetidas una vez al día. Para 20 mg los valores correspondientes son 50 y 68%, respectivamente. El volumen aparente de distribución en personas sanas es de aproximadamente 0.22 L/kg. La unión de esomeprazol a las proteínas plasmáticas es de 97% aproximadamente.

El efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica no sufre ninguna influencia no obstante que la ingestión de alimentos retrasa y disminuye la absorción del mismo.

Metabolismo y excreción

Esomeprazol se metaboliza por completo a través del sistema citocromo P450(CYP). La mayor parte del metabolismo es dependiente de la isoforma CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxí y desmetil esomeprazol. La parte remanente depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en el plasma.

Los parámetros siguientes reflejan principalmente la farmacocinética en sujetos con enzima CYP2C19 funcional, metabolizadores extensos.

La depuración plasmática total es 17 L/h aproximadamente después de una sola dosis y de 9 L/h después de la administración repetida. La vida media de depuración plasmática es cercana a 1.3 horas después de una dosis repetida diariamente. El Área Bajo la Curva (ABC) concentración-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y resulta en una relación no-lineal-dosis-ABC después de administración repetida. Esta dependencia dosis-

tiempo es debida al decremento del metabolismo de primer paso y a la eliminación sistémica probablemente causada por una inhibición de la enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre las dosis sin que exista tendencia a la acumulación durante la administración de 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 es excretada como metabolitos en la orina y el remanente en heces. Menos del 1% del medicamento es encontrado en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente 3% de la población son metabolizadores lentos que carecen de la enzima CYP2C19 funcional por lo que es probable que en estos individuos el metabolismo de esomeprazol sea catalizado mediante CYP3A4. Después de administrar 40 mg diarios de esomeprazol, el ABC concentración-tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensos. Las concentraciones plasmáticas promedio aumentaron alrededor del 60%. Estos datos no tienen implicaciones en la posología de administración.

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

Después de una dosis de 40 mg el ABC promedio de concentración plasmática-tiempo es aproximadamente 30% mayor en mujeres que en hombres. No hay diferencias con respecto al sexo en las dosis subsecuentes de una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede estar afectado. El nivel metabólico disminuye en pacientes con disfunción hepática severa dando como resultado un aumento al doble del ABC concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. De ahí que no deba excederse de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus metabolitos no muestran ninguna tendencia a acumularse en la dosis de una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con disminución de la función renal. Debido a que el riñón es el responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol pero no de la eliminación del fármaco precursor, no se espera que el metabolismo de esomeprazol cambie en pacientes con daño de la función renal.

Después de la administración de dosis repetidas de esomeprazol 20 mg y 40 mg en niños de 12 a 18 años, la exposición total (ABC) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma del fármaco ($t_{máx}$) fueron similares a las observadas en adultos para ambas dosis de esomeprazol.

Después de la administración de dosis repetidas de 10 mg y 20 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma del fármaco ($t_{máx}$) para la dosis de 10 mg fueron similares en niños de 1 a 11 años de edad y para la dosis de 20 mg el ABC observada fue similar en niños de 12 a 18 años y adultos. Con la dosis de 20 mg se observó una mayor exposición en niños de 6 a 11 años en comparación con niños de 12 a 18 años y con adultos.

Se observó una exposición insuficiente en niños de 5 años de edad con la administración de dosis repetidas de esomeprazol 5 mg.

Después de la administración de dosis repetidas de 1.0 mg/kg de esomeprazol en niños de 1 a 11 meses de edad, la exposición (ABC) fue ligeramente más alta que la observada después de administrar 0.5 mg/kg de esomeprazol en niños <1 mes de edad, pero similar a la observada después administrar 10 mg en niños de 1 a 11 años de edad y 20 mg en niños de 12 a 18 años, así como en adultos.

Propiedades farmacodinámicas

Esomeprazol es el S-isómero de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico y selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Ambos isómeros R- y S- de omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Sitio y mecanismo de acción

Esomeprazol es una base débil que se concentra y convierte en la forma activa en el ambiente altamente ácido del canalículo secretor de la célula parietal, en donde inhibe la enzima $H^+K^+-ATPasa$ (bomba de ácido), así como la secreción basal y estimulada.

Efecto en la secreción de ácido gástrico

Después de la administración oral de esomeprazol 20 mg y 40 mg el inicio del efecto se presenta en una hora. La administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, disminuye en un 90% la producción media de ácido después de la estimulación de pentagastrina cuando se mide 6-7 horas después de la administración en el día cinco.

Después de cinco días de dosis diaria de esomeprazol 20 mg y 40 mg, el pH intragástrico se mantuvo arriba de 4 por un tiempo promedio de 13 a 17 horas, en pacientes con ERGE sintomática monitorizados por 24 horas. En el cuadro I se muestran las proporciones de pacientes que mantuvieron un pH superior a 4 por al menos 8, 12 y 16 horas.

	pH> 4 al menos 8 horas	pH>4 al menos 12 horas	pH>4 al menos 16 horas
Esomeprazol 40 mg	97%	92%	56%
Esomeprazol 20 mg	76%	54%	24%

Cuadro I. Porcentaje de pacientes con pH > 4

Usando el ABC como parámetro subrogado de la concentración en plasma, se ha mostrado una relación entre la inhibición de la secreción de ácido y la exposición al fármaco.

Después de la administración de dosis repetidas de 0.5 mg/kg y 1.0 mg/kg de esomeprazol en niños <1 mes de edad y niños de 1 a 11 meses de edad, respectivamente, el efecto en el pH intragástrico (expresado como el cambio del porcentaje de tiempo en el que el pH intragástrico es >4 con respecto al de referencia) es similar al observado en adultos después de la administración de 20 mg de esomeprazol. Además, la administración de 0.5 mg/kg y 1.0 mg/kg de esomeprazol en niños <1 mes de edad y niños de 1 a 11 meses de edad, respectivamente, resultan en una reducción significativa de la exposición ácida esofágica.

Efectos terapéuticos de la inhibición de ácido

La cicatrización de esofagitis por reflujo con esomeprazol 40 mg diarios se presenta en 78% de los pacientes a las cuatro semanas aproximadamente, y en 93% después de ocho semanas.

Una semana de tratamiento con esomeprazol 20 mg dos veces al día y antibióticos apropiados, tiene como resultado la erradicación efectiva de *H. pylori* en aproximadamente 90% de los pacientes.

Después del tratamiento de erradicación no es necesario continuar con monoterapia subsecuente de antisecretores para la curación efectiva de la úlcera, y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.

Otros efectos relacionados a la inhibición del ácido

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido.

En algunos pacientes se ha observado un incremento en la cantidad de células enterocromafines probablemente relacionado al aumento en los niveles de gastrina sérica durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol.

Durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos antisecretores, se han reportado quistes gástricos glandulares con mayor frecuencia. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácido, son benignos y aparentemente reversibles.

La disminución de la acidez gástrica debida a algún medio incluyendo a los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el conteo de bacterias que se encuentran normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones pueden conducir a un ligero incremento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

Estudios Clínicos comparativos

En un estudio cruzado de 5 vías, el perfil de pH intragástrico de esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg y rabeprazol 20 mg una vez al día fue evaluado en 24 pacientes sintomáticos de ERGE. Al día 5 el pH intragástrico se mantuvo por arriba de 4.0 para un promedio de 15.3 horas con esomeprazol, 13.3 horas con rabeprazol, 12.9 horas con omeprazol, 12.7 horas con lansoprazol y 11.2 horas con pantoprazol ($p < 0.001$ para las diferencias entre esomeprazol y los otros comparadores). Esomeprazol también proporcionó un porcentaje significativamente mayor de pacientes con pH intragástrico mayor de 4.0 por más de 12 horas en comparación a otros inhibidores de la bomba de protones ($p < 0.05$).

Pacientes que requieren terapia con AINES

Tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores asociados a la terapia con AINES

Esomeprazol mostró ser significativamente mejor que el placebo en pacientes con tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores que con medicamentos AINES no selectivos o selectivos para COX-2.

Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINES

Esomeprazol fue significativamente mejor que ranitidina para curar úlceras gástricas en pacientes tratados con AINES, incluyendo AINES selectivos para COX-2.

Prevención en pacientes con riesgo elevado de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINES

Esomeprazol fue significativamente mejor que el placebo en pacientes con riesgo elevado, para prevenir úlceras gástricas y duodenales que están siendo tratados con AINES, incluyendo AINES selectivos para COX-2, así como para la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes que utilizan dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a esomeprazol, benzimidazoles sustituidos, o cualquier otro componente de la fórmula.

PRECAUCIONES GENERALES

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida significativa de peso no voluntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o existe úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de malignidad, ya que el tratamiento con NEXIUM® puede aliviar los síntomas y retardar el diagnóstico.

Pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente aquéllos tratados por más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia. Los pacientes con tratamiento por razón necesaria deben ser instruidos para contactar a su médico si sus síntomas cambian de características. Cuando se prescribe esomeprazol por razón necesaria, deben considerarse las posibles interacciones con otros fármacos, debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de esomeprazol que pueden ocurrir (véase “interacciones medicamentosas”).

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori* deben considerarse posibles interacciones con los componentes de la terapia triple. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4, de ahí que las contraindicaciones e interacciones de claritromicina deban considerarse en la terapia triple cuando se usan otros medicamentos que se metabolizan vía CYP3A4, como cisaprida.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria:

Con NEXIUM® no hay probabilidades de que se afecte la capacidad de manejar u operar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Existen datos clínicos limitados de esomeprazol en el embarazo. Estudios clínicos en animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos en el desarrollo del embrión o feto. Se debe tener precaución al prescribirlo durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si esomeprazol es excretado en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia, de ahí que NEXIUM® no deba ser utilizado durante la misma.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes definiciones de frecuencia son utilizadas: común ($\geq 1/100$), poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10000$).

A continuación se enlistan las reacciones adversas que se han identificado o sospechado en el programa de estudios clínicos con esomeprazol y/o del uso post-comercialización; sin embargo, ninguna dependió de la dosis.

TABLA DE REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO

FRECUENCIA	SISTEMA AFECTADO	REACCIÓN
Común ($\geq 1/100$)	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Cefalea
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náusea/vómito, estreñimiento

<p><i>Poco común</i> ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)</p>	<p><i>Trastornos del metabolismo y nutrición:</i></p> <p><i>Trastornos psiquiátricos:</i></p> <p><i>Trastornos del sistema nervioso:</i></p> <p><i>Trastornos del oído y laberinto:</i></p> <p><i>Trastornos gastrointestinales:</i></p> <p><i>Trastornos hepático-biliares:</i></p> <p><i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i></p>	<p><i>Edema periférico</i></p> <p>Insomnio</p> <p>Vértigo, parestesia, somnolencia</p> <p>Vértigo</p> <p>Boca seca</p> <p>Aumento de enzimas hepáticas</p> <p>Dermatitis, prurito, urticaria, exantema</p>
<p><i>Raro</i> ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)</p>	<p><i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:</i></p> <p><i>Trastornos del sistema inmune:</i></p> <p><i>Trastornos del metabolismo y nutrición:</i></p> <p><i>Trastornos psiquiátricos:</i></p> <p><i>Trastornos del sistema nervioso:</i></p> <p><i>Trastornos oculares:</i></p> <p><i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</i></p> <p><i>Trastornos gastrointestinales:</i></p> <p><i>Trastornos hepático-biliares:</i></p> <p><i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i></p> <p><i>Trastornos músculo-esqueléticos, tejido conectivo y huesos</i></p> <p><i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:</i></p>	<p>Leucopenia, trombocitopenia</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad por ejemplo, angioedema y reacción/shock anafiláctico</p> <p>Hiponatremia</p> <p>Agitación, confusión, depresión</p> <p>Alteración del sentido del gusto</p> <p>Visión borrosa</p> <p>Broncoespasmo</p> <p>Estomatitis, candidiasis gastrointestinal</p> <p>Hepatitis con y sin ictericia</p> <p>Alopecia, fotosensibilidad</p> <p>Artralgia, mialgia</p> <p>Malestar, hiperhidrosis</p>

<i>Muy raro (<1/10000)</i>	<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Agranulocitosis, pancitopenia
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Agresión, alucinación
	<i>Trastornos hepático-biliares:</i>	Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática
	<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
	<i>Trastornos músculo-esqueléticos, tejido conectivo y huesos</i>	Debilidad muscular
	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Nefritis intersticial
	<i>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama</i>	Ginecomastia

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Efectos de esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos

La disminución de la acidez gástrica durante el tratamiento con esomeprazol, puede incrementar o disminuir la absorción de otros medicamentos si el mecanismo de absorción está influenciado por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de la secreción gástrica o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con esomeprazol.

Esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima que lo metaboliza. La administración simultánea de esomeprazol y diazepam resultó en una disminución del 45% en la depuración de este último por CYP2C19. Esta interacción probablemente no tiene relevancia clínica. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg y fenitoína en pacientes epilépticos incrementó un 13% la concentración plasmática de esta última. Se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicia o se retira el tratamiento con esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg a pacientes tratados con warfarina demostró que, a pesar de una ligera elevación en la concentración plasmática mínima del R-isómero menos potente de warfarina, los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, en la post-comercialización se han reportado casos de INR (International Normalized Ranges) elevado clínicamente significativo durante el tratamiento concomitante con warfarina. Por consiguiente se recomienda estrecho monitoreo al iniciar o terminar un tratamiento con warfarina u otros derivados de cumarina.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de esomeprazol 40 mg con cisaprida aumentó un 32% el ABC concentración plasmática-tiempo y un 31% la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del procinético pero sin un incremento significativo en sus niveles plasmáticos. El ligero aumento en el intervalo QTc observado después de la administración de cisaprida sola, no fue observado cuando se administró en combinación con esomeprazol (véase “precauciones generales”).

La administración concomitante de esomeprazol y atazanavir puede disminuir los niveles plasmáticos de este último.

Esomeprazol ha mostrado no tener efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

En estudios de evaluación de la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno (AINES no selectivo) o rofecoxib (AINES selectivo para COX-2) no se encontraron interacciones clínicamente importantes.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de esomeprazol

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día) aumenta al doble el (ABC) de esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y voriconazol (inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4) puede aumentar en más del doble la exposición de esomeprazol. Sin embargo, no se requiere hacer ajustes a la dosis de esomeprazol en cualquiera de estas situaciones.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No existen datos de alteraciones en pruebas de laboratorio.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Estudios preclínicos de toxicidad, genotoxicidad y toxicidad reproductiva basados en estudios convencionales de dosis repetidas no indican que exista riesgo particular para los humanos. En estudios de carcinogénesis en ratas con la combinación racémica se han observado células gástricas ECL y células carcinoides. Estos efectos gástricos en las ratas son resultado de hipergastrinemia sostenida secundaria, debida a la reducción en la producción de ácido gástrico y se han observado en ratas después del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la secreción de ácido.

Después del tratamiento con esomeprazol, no hubo toxicidad inesperada y/u otros efectos en ratas o perros en periodo neonatal, durante la lactancia ni después del destete, comparados con aquellos observados previamente en animales adultos. Tampoco hubo algún hallazgo que indicara que los animales recién nacidos/jóvenes son más susceptibles a desarrollar cambios proliferativos en la mucosa gástrica después del tratamiento con esomeprazol. Así, no hubo hallazgos de toxicidad juvenil en estos estudios que indiquen algún riesgo específico en la población pediátrica.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Según sea el caso, vacíe el contenido de un sobre de 2.5 mg ó de 5.0 mg en un vaso conteniendo 5 mL de agua **no carbonatada**. Para el caso de las concentraciones de 10 mg, 20 mg y 40 mg, el contenido del sobre se vacía en un vaso conteniendo 15 mL de agua **no carbonatada**.

Agite el contenido hasta formar una suspensión viscosa. Ingiera la suspensión inmediatamente o dentro de los siguientes 30 minutos después de la reconstitución. Si queda algún residuo en el vaso, adicione más agua, agite y bébalo inmediatamente.

Para los pacientes que requieran la administración a través de sondas gástricas o nasogástricas, el contenido del sobre puede ser adicionado a una jeringa que contenga 5 mL de agua (para los sobres de 2.5 mg ó 5.0 mg) o 15 mL de agua (para los sobres de 10 mg, 20 mg y 40 mg). Inmediatamente después agite la jeringa y deje reposar por unos minutos hasta que se forme una suspensión viscosa. Agite la jeringa e inyecte a través de la sonda gástrica o nasogástrica hacia el estómago, dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Rellene la jeringa con 5 mL de agua para las dosis de 2.5 y 5 mg, o con 15 mL para las dosis de 10, 20 ó 40 mg. para remover y expulsar cualquier remanente en la sonda y hacerlo pasar hacia el estómago.

ADULTOS

INDICACIÓN

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático de ERGE.

DOSIS

40 mg diarios cuatro a ocho semanas
20 mg diarios

20 mg diarios en pacientes sin esofagitis. 20 mg diarios por tiempo indefinido o 20 mg diarios para control de síntomas cuando el paciente lo requiera bajo supervisión médica

Pacientes que requieren continuar con la terapia con AINES

- Tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores asociados a la terapia con AINES 20 mg diarios en pacientes con síntomas gastrointestinales superiores, asociados a la terapia con AINES. Si el control de los síntomas no se alcanza después de 4 semanas, se debe profundizar en el diagnóstico.
20 mg ó 40 mg diarios cuatro a ocho semanas
- Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINES 20 mg ó 40 mg diarios
- Prevención en pacientes con riesgo elevado de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINES

Erradicación de *H. pylori*

- Cicatrización de úlceras duodenales En combinación con los antibióticos apropiados
20 mg + amoxicilina 1000 mg + claritromicina 500 mg dos veces al día por 7 días.
- Prevenir recaídas en úlceras pépticas asociadas a *H. pylori*

NIÑOS DE 12 – 18 AÑOS

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo 40 mg diarios cuatro a ocho semanas
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada. 20 mg diarios
- Tratamiento a largo plazo de la ERGE 20 mg diarios. 20 mg diarios por tiempo indefinido o 20 mg diarios para control de síntomas cuando el paciente lo requiera bajo supervisión médica

NIÑOS DE 12 MESES – 11 AÑOS

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo Peso <20 Kg: 10 mg diarios por 8 semanas
Peso >20 Kg: 10 mg o 20 mg diarios por 8 semanas
- Tratamiento de los síntomas de la ERGE 10 mg diarios hasta por 8 semanas
Dosis arriba de 1 mg/Kg/día no se han estudiado
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada. 10 mg diarios

NIÑOS DE 0 – 1 AÑO

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo

y

- Tratamiento de los síntomas de la ERGE:

0 – 1 mes

Peso \geq 5 kg: 2.5 mg diarios hasta por 4 semanas

Dosis arriba de 0.5 mg/kg/día no se han estudiado

1 – 11 meses

Peso 3 kg – 5 kg: 2.5 mg diarios hasta por 6 semanas

Peso > 5 kg – 7.5 kg: 5 mg diarios hasta por 6 semanas

Peso > 7.5 kg – 12 kg: 10 mg diarios hasta por 6 semanas

Dosis arriba de 1.33 mg/kg/día no se han estudiado

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, éstos deben ser tratados con precaución (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática severa, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg diarios de NEXIUM® (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Ancianos

No se requiere ajuste de dosificación.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas descritos con relación a sobredosis deliberada (experiencia limitada de dosis arriba de 240 mg) son transitorios. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no tuvieron ningún evento. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol es un compuesto que se une completamente a proteínas plasmáticas, y por lo tanto no es dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas de soporte generales.

PRESENTACIONES

Caja con 7, 14 y 28 sobres con 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25° C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
No se use en el embarazo ni en la lactancia.
Literatura exclusiva para médicos.

LOGO ASTRAZENECA

Hecho en Suecia por:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Acondicionado por:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje, Suecia,

o

Distribuido por:

AstraZeneca, S.A. de C.V.
Super Avenida Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes, CP. 53120
Naucalpan de Juárez, México

AstraZeneca, S.A. de C.V.
Super Avenida Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes, CP. 53120
Naucalpan de Juárez, México

Reg. No. 158M2008 SSA IV

Número IPP-A: 093300415D0102 / RM 2010

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA NEXIUM® esomeprazol

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Granulado para suspensión oral

Cada sobre contiene:

Esomeprazol magnésico trihidratado equivalente a **2.5, 5 y 10 mg**
de esomeprazol

Excipiente cbp Un sobre

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

NEXIUM® está indicado en:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático de ERGE.

Pacientes que requieren terapia con AINES

- Tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores asociados a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos AINES selectivos para COX-2.
- Prevención en pacientes con riesgo elevado de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos AINES selectivos para COX-2.

Erradicación de *H. pylori* en combinación con antibióticos apropiados

- Cicatrización de úlcera duodenal asociada a *H. Pylori*.
- Prevenir recaídas en pacientes con úlceras pépticas asociadas a *H. Pylori*.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a esomeprazol, benzimidazoles sustituidos, o cualquier otro componente de la fórmula.

PRECAUCIONES GENERALES

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida significativa de peso no voluntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o existe úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de malignidad, ya que el tratamiento con NEXIUM® puede aliviar los síntomas y retardar el diagnóstico.

Pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente aquéllos tratados por más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia. Los pacientes con tratamiento por razón necesaria deben ser instruidos para contactar a su médico si sus síntomas cambian de características. Cuando se prescribe esomeprazol por razón necesaria, deben considerarse las posibles interacciones con otros fármacos, debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de esomeprazol que pueden ocurrir (véase "interacciones medicamentosas").

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori* deben considerarse posibles interacciones con los componentes de la terapia triple. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4, de ahí que las contraindicaciones e interacciones de claritromicina deban considerarse en la terapia triple cuando se usan otros medicamentos que se metabolizan vía CYP3A4, como cisaprida.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria:

Con NEXIUM® no hay probabilidades de que se afecte la capacidad de manejar u operar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Existen datos clínicos limitados de esomeprazol en el embarazo. Estudios clínicos en animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos en el desarrollo del embrión o feto. Se debe tener precaución al prescribirlo durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si esomeprazol es excretado en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia, de ahí que NEXIUM® no deba ser utilizado durante la misma.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes definiciones de frecuencia son utilizadas: común ($\geq 1/100$), poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10000$).

A continuación se enlistan las reacciones adversas que se han identificado o sospechado en el programa de estudios clínicos con esomeprazol y/o del uso post-comercialización; sin embargo, ninguna dependió de la dosis.

TABLA DE REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO

FRECUENCIA	SISTEMA AFECTADO	REACCIÓN
Común ($\geq 1/100$)	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Cefalea
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náusea/vómito, estreñimiento

<p><i>Poco común</i> ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)</p>	<p><i>Trastornos del metabolismo y nutrición:</i></p> <p><i>Trastornos psiquiátricos:</i></p> <p><i>Trastornos del sistema nervioso:</i></p> <p><i>Trastornos del oído y laberinto:</i></p> <p><i>Trastornos gastrointestinales:</i></p> <p><i>Trastornos hepático-biliares:</i></p> <p><i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i></p>	<p><i>Edema periférico</i></p> <p>Insomnio</p> <p>Vértigo, parestesia, somnolencia</p> <p>Vértigo</p> <p>Boca seca</p> <p>Aumento de enzimas hepáticas</p> <p>Dermatitis, prurito, urticaria, exantema</p>
<p><i>Raro</i> ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)</p>	<p><i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:</i></p> <p><i>Trastornos del sistema inmune:</i></p> <p><i>Trastornos del metabolismo y nutrición:</i></p> <p><i>Trastornos psiquiátricos:</i></p> <p><i>Trastornos del sistema nervioso:</i></p> <p><i>Trastornos oculares:</i></p> <p><i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</i></p> <p><i>Trastornos gastrointestinales:</i></p> <p><i>Trastornos hepático-biliares:</i></p> <p><i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i></p> <p><i>Trastornos músculo-esqueléticos, tejido conectivo y huesos</i></p> <p><i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:</i></p>	<p>Leucopenia, trombocitopenia</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad por ejemplo, angioedema y reacción/shock anafiláctico</p> <p>Hiponatremia</p> <p>Agitación, confusión, depresión</p> <p>Alteración del sentido del gusto</p> <p>Visión borrosa</p> <p>Broncoespasmo</p> <p>Estomatitis, candidiasis gastrointestinal</p> <p>Hepatitis con y sin ictericia</p> <p>Alopecia, fotosensibilidad</p> <p>Artralgia, mialgia</p> <p>Malestar, hiperhidrosis</p>

<i>Muy raro (<1/10000)</i>	<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Agranulocitosis, pancitopenia
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Agresión, alucinación
	<i>Trastornos hepático-biliares:</i>	Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática
	<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
	<i>Trastornos músculo-esqueléticos, tejido conectivo y huesos</i>	Debilidad muscular
	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Nefritis intersticial
	<i>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama</i>	Ginecomastia

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Efectos de esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos

La disminución de la acidez gástrica durante el tratamiento con esomeprazol, puede incrementar o disminuir la absorción de otros medicamentos si el mecanismo de absorción está influenciado por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de la secreción gástrica o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con esomeprazol.

Esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima que lo metaboliza. La administración simultánea de esomeprazol y diazepam resultó en una disminución del 45% en la depuración de este último por CYP2C19. Esta interacción probablemente no tiene relevancia clínica. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg y fenitoína en pacientes epilépticos incrementó un 13% la concentración plasmática de esta última. Se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicia o se retira el tratamiento con esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg a pacientes tratados con warfarina demostró que, a pesar de una ligera elevación en la concentración plasmática mínima del R-isómero menos potente de warfarina, los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, en la post-comercialización se han reportado casos de INR (International Normalized Ranges) elevado clínicamente significativo durante el tratamiento concomitante con warfarina. Por consiguiente se recomienda monitorear de cerca al inicio y término del tratamiento con warfarina u otros derivados de cumarina.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de esomeprazol 40 mg con cisaprida aumentó un 32% el ABC concentración plasmática-tiempo y un 31% la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del procinético pero sin un incremento significativo en sus niveles plasmáticos. El ligero aumento en el intervalo QTc observado después de la administración de cisaprida sola, no fue observado cuando se administró en combinación con esomeprazol (véase “precauciones generales”).

La administración concomitante de esomeprazol y atazanavir puede disminuir los niveles plasmáticos de este último.

Esomeprazol ha mostrado no tener efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

En estudios de evaluación de la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno (AINES no selectivo) o rofecoxib (AINES selectivo para COX-2) no se encontraron interacciones clínicamente importantes.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de esomeprazol

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día) aumenta al doble el (ABC) de esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y voriconazol (inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4) puede aumentar en más del doble la exposición de esomeprazol. Sin embargo, no se requiere hacer ajustes a la dosis de esomeprazol en cualquiera de estas situaciones.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Estudios preclínicos de toxicidad, genotoxicidad y toxicidad reproductiva basados en estudios convencionales de dosis repetidas no indican que exista riesgo particular para los humanos. En estudios de carcinogénesis en ratas con la combinación racémica se han observado células gástricas ECL y células carcinoides. Estos efectos gástricos en las ratas son resultado de hipergastrinemia sostenida secundaria, debida a la reducción en la producción de ácido gástrico y se han observado en ratas después del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la secreción de ácido.

Después del tratamiento con esomeprazol, no hubo toxicidad inesperada y/u otros efectos en ratas o perros en periodo neonatal, durante la lactancia ni después del destete, comparados con aquellos observados previamente en animales adultos. Tampoco hubo algún hallazgo que indicara que los animales recién nacidos/jóvenes son más susceptibles a desarrollar cambios proliferativos en la mucosa gástrica después del tratamiento con esomeprazol. Así, no hubo hallazgos de toxicidad juvenil en estos estudios que indiquen algún riesgo específico en la población pediátrica.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Según sea el caso, vacíe el contenido de un sobre de 2.5 mg ó de 5.0 mg en un vaso conteniendo 5 mL de agua **no carbonatada**. Para el caso de las concentraciones de 10 mg, 20 mg y 40 mg, el contenido del sobre se vacía en un vaso conteniendo 15 mL de agua **no carbonatada**.

Agite el contenido hasta formar una suspensión viscosa. Ingiera la suspensión inmediatamente o dentro de los siguientes 30 minutos después de la reconstitución. Si queda algún residuo en el vaso, adicione más agua, agite y bébalo inmediatamente.

Para los pacientes que requieran la administración a través de sondas gástricas o nasogástricas, el contenido del sobre puede ser adicionado a una jeringa que contenga 5 mL de agua (para los sobres de 2.5 mg ó 5.0 mg) o 15 mL de agua (para los sobres de 10 mg, 20 mg y 40 mg). Inmediatamente después agite la jeringa y deje reposar por unos minutos hasta que se forme una suspensión viscosa. Agite la jeringa e inyecte a través de la sonda gástrica o nasogástrica hacia el estómago, dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Rellene la jeringa con 5 mL de agua para las dosis de 2.5 y 5 mg, o con 15 mL para las dosis de 10, 20 ó 40 mg. para remover y expulsar cualquier remanente en la sonda y hacerlo pasar hacia el estómago.

ADULTOS

INDICACIÓN

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada.
- Tratamiento sintomático de ERGE.

DOSIS

40 mg diarios cuatro a ocho semanas
20 mg diarios

20 mg diarios en pacientes sin esofagitis. 20 mg diarios por tiempo indefinido o 20 mg diarios para control de síntomas cuando el paciente lo requiera bajo supervisión médica

Pacientes que requieren continuar con la terapia con AINES

- Tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores asociados a la terapia con AINES
- Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINES
- Prevención en pacientes con riesgo elevado de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINES

20 mg diarios en pacientes con síntomas gastrointestinales superiores, asociados a la terapia con AINES. Si el control de los síntomas no se alcanza después de 4 semanas, se debe profundizar en el diagnóstico.

20 mg ó 40 mg diarios cuatro a ocho semanas

20 mg ó 40 mg diarios

Erradicación de *H. pylori*

- Cicatrización de úlceras duodenales
- Prevenir recaídas en úlceras pépticas asociadas a *H. pylori*

En combinación con los antibióticos apropiados

20 mg + amoxicilina 1000 mg + claritromicina 500 mg dos veces al día por 7 días.

NIÑOS DE 12 – 18 AÑOS

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada.
 - Tratamiento a largo plazo de la ERGE

40 mg diarios cuatro a ocho semanas
20 mg diarios

20 mg diarios. 20 mg diarios por tiempo indefinido o 20 mg diarios para control de síntomas cuando el paciente lo requiera bajo supervisión médica

NIÑOS DE 12 MESES – 11 AÑOS

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo

	Peso <20 Kg: 10 mg diarios por 8 semanas
	Peso >20 Kg: 10 mg o 20 mg diarios por 8 semanas
- Tratamiento sintomático de la ERGE

	10 mg diarios hasta por 8 semanas
	Dosis arriba de 1 mg/Kg/día no se han estudiado
- Prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada.

	10 mg diarios
--	---------------

NIÑOS DE 0 – 1 AÑO

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo

	0 – 1 mes
	Peso ≥ 5 kg: 2.5 mg diarios hasta por 4 semanas
 - Tratamiento de los síntomas de la ERGE:

	Dosis arriba de 0.5 mg/kg/día no se han estudiado
--	--
-
- | | |
|--|--|
| | 1 – 11 meses |
| | Peso 3 kg – 5 kg: 2.5 mg diarios hasta por 6 semanas |
| | Peso > 5 kg – 7.5 kg: 5 mg diarios hasta por 6 semanas |
| | Peso > 7.5 kg – 12 kg: 10 mg diarios hasta por 6 semanas |
| | Dosis arriba de 1.33 mg/kg/día no se han estudiado |

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, éstos deben ser tratados con precaución (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática severa, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg diarios de NEXIUM® (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Ancianos

No se requiere ajuste de dosificación.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas descritos con relación a sobredosis deliberada (experiencia limitada de dosis arriba de 240 mg) son transitorios. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no tuvieron ningún evento. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol es un compuesto que se une completamente a proteínas plasmáticas, y por lo tanto no es dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas de soporte generales.

PRESENTACIONES

Caja con 7, 14 y 28 sobres con 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

Literatura exclusiva para médicos.

“Una información para prescribir más amplia puede ser solicitada al representante médico o directamente al Laboratorio”.

LOGO ASTRAZENECA

Hecho en Suecia por:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Acondicionado por:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje, Suecia,

o

Distribuido por:

AstraZeneca, S.A. de C.V.
Super Avenida Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes, CP. 53120
Naucalpan de Juárez, México

AstraZeneca, S.A. de C.V.
Super Avenida Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes, CP. 53120
Naucalpan de Juárez, México

Reg. No. 158M2008 SSA IV

Número IPP-R: 093300415D0102 / RM 2010