ASTRAZENECA ANDEAN CLUSTER STANDARD FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO - ANDEAN CLUSTER-COLOMBIA

AC-RAFT-25 FICHA TÉCNICA – NEXIUM TAB 40MG

1. INFORMACION DE PRODUCTO

Forma farmacéutica:	Tableta con cubierta entérica con película					
Vía de Administración:	Oral					
Registro sanitario:	INVIMA 2017M-0000168-R2					
Principio activo y concentración	Esomeprazol 40mg					
Condiciones de almacenamiento:	Menos de 30°C					
Titular:	AstraZeneca Colombia S.A.S.					
Fabricante:	AstraZeneca AB					
Importador:	AstraZeneca Colombia S.A.S.					
Tiempo de vida útil:	24 meses					
Presentación:	**CUM**	**Código de barras**	**Dimensiones (cm)**			**Peso (g)**
			Alto	**Ancho**	**Largo**	
Caja x 14 tabletas	019915412-02	7896206406028	7.4	2	10.6	21.5
Caja x 28 tabletas	019915412-03	7896206406035	7.4	3	10.6	35.5

2. INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Ver Anexo 1.

Este documento ha sido entregado por AstraZeneca por solicitud de la institución, no se debe difundir sin autorización previa de AstraZeneca y es confidencial. Asegúrese de utilizar la última versión de este documento. Para mayor información por favor comuníquese directamente con AstraZeneca.

3. HISTORICO DE REVISION

Version	Descripción del cambio
1	Documento nuevo

Nexium Mups®
esomeprazol
Comprimidos gastro-resistentes de 20 mg y 40 mg

Composición cualitativa y cuantitativa
Cada comprimido gastro-resistente contiene 20 o 40 mg de esomeprazol (en forma de sal magnésica trihidratada).

Véase la lista de excipientes en la sección correspondiente.
Excipientes: **Nexium Mups®** 20 mg: 28 mg de sacarosa. **Nexium Mups®** 40 mg: 30 mg de sacarosa.

Forma farmacéutica
Comprimidos gastro-resistentes.
20 mg: comprimido gastro-resistente recubierto oblongo, biconvexo, de color rosa claro, con la leyenda “20 mg” grabada en una cara y “ $\frac{A}{EH}$ ” en la otra.

40 mg: comprimido gastro-resistente recubierto oblongo, biconvexo, de color rosa, con la leyenda “40 mg” grabada en una cara y “ $\frac{A}{EI}$ ” en la otra.

Indicaciones terapéuticas
Los comprimidos gastro-resistentes Nexium Mups® están indicados para:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
- tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva;
- tratamiento preventivo a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas;
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar Helicobacter pylori y para:
- curación de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*;
- prevención de recaídas de úlceras pépticas asociadas con *Helicobacter pylori*.

Pacientes que necesitan un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroides (AINE)
- curación de úlceras gástricas inducidas por el tratamiento con AINE;
- prevención de úlceras gástricas y duodenales inducidas por el tratamiento con AINE en pacientes de alto riesgo.

*Mantenimiento de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con **NEXIUM®** para infusión.*

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

Posología y forma de administración
Los comprimidos gastro-resistentes deben deglutirse enteros con un poco de líquido. No deben masticarse ni triturarse.
Los pacientes con dificultad para deglutir los comprimidos gastro-resistentes también pueden dispersarlos en medio vaso de agua no gaseosa. No deben emplearse otros líquidos ya que podrían disolver la capa entérica. Agitar hasta que los comprimidos gastro-resistentes se desintegren y beber el líquido con los microgránulos, inmediatamente o antes de 30 minutos. Agregar agua al vaso (hasta la mitad) y beber. Los microgránulos no deben masticarse ni triturarse.
Si el paciente no puede deglutir, los comprimidos gastro-resistentes pueden dispersarse en agua no gaseosa y administrarse con una sonda gástrica.
Es importante comprobar cuidadosamente que la jeringa y la sonda seleccionadas sean adecuadas.
Véanse las instrucciones de preparación y administración en la sección "Instrucciones de uso, manipulación y desecho (si procede)".

Adultos y adolescentes desde los 12 años
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva
  40 mg una vez al día durante 4 semanas.
  Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas en los pacientes cuya esofagitis no se haya curado o que presenten síntomas persistentes.

- tratamiento preventivo a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas
  20 mg una vez al día.

- tratamiento sintomático de la ERGE
  20 mg una vez al día en los pacientes sin esofagitis. Si no se ha logrado el control de los síntomas al cabo de 4 semanas, deben realizarse estudios complementarios. Una vez que hayan cedido los síntomas, el control posterior puede conseguirse con 20 mg una vez al día. Los adultos pueden utilizar un régimen de 20 mg una vez al día administrado según las necesidades. En los pacientes tratados con AINE y expuestos al riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda utilizar un régimen de administración según las necesidades para seguir controlando los síntomas.

Adultos
En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar Helicobacter pylori y para:

- curación de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*

- prevención de recaídas de úlceras pépticas asociadas con *Helicobacter pylori*
  20 mg de **Nexium Mups®** con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que necesitan un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroides (AINE)

- curación de úlceras gástricas inducidas por el tratamiento con AINE: la dosis usual es de 20 mg ó 40 mg una vez al día y la duración del tratamiento es de 4 a 8 semanas.

- prevención de úlceras gástricas y duodenales inducidas por el tratamiento con AINE en pacientes de alto riesgo: 20 mg ó 40 una vez al día.

*Mantenimiento de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con **NEXIUM®** para infusión.*
40 mg una vez al día durante 4 semanas. Antes de iniciar el tratamiento por vía oral, debe administrarse un bolo de **NEXIUM®** para infusión de 80 mg durante 30 minutos para suprimir la acidez, seguido de una infusión intravenosa continua de 8 mg/hora durante 3 días (72 horas). Véase la información de prescripción de **NEXIUM®** en polvo para solución inyectable e infusión.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison
Se recomienda una dosis inicial de **Nexium Mups®** de 40 mg dos veces al día. La dosis debe ajustarse de manera individual, continuando el tratamiento el tiempo que esté indicado clínicamente. Según los datos clínicos disponibles, en la mayoría de los pacientes se logra el control con dosis entre 80 y 160 mg de esomeprazol al día. Las dosis superiores a 80 mg al día deben dividirse y administrarse en dos tomas diarias.

Niños menores de 12 años
Nexium Mups® no debe usarse en niños menores de 12 años ya que se carece de información al respecto.

Disfunción renal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Debido a experiencia limitada en la insuficiencia renal grave, tales pacientes deben tratarse con cuidado (véase la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Disfunción hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. En los pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis máxima de **Nexium Mups®**, que no debe sobrepasarse, es de 20 mg (véase la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula.
El esomeprazol no debe coadministrarse con el nelfinavir (véase la sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Advertencias y precauciones especiales de empleo
Los pacientes tratados con Esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El Esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del Clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento con **Nexium Mups®** puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Los pacientes que reciben un tratamiento a largo plazo (en particular aquellos tratados durante más de un año) deben ser objeto de una supervisión regular.

Debe indicarse a los pacientes que toman el tratamiento según las necesidades que deben consultar a su médico si notan cualquier modificación del carácter de sus síntomas. Al prescribir el esomeprazol para un tratamiento según las necesidades, deben tomarse en cuenta las posibles interacciones con otros medicamentos ya que pueden fluctuar las concentraciones plasmáticas del esomeprazol (véase la sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Al prescribir el esomeprazol para erradicar *Helicobacter pylori*, deben tomarse en cuenta las posibles interacciones medicamentosas de cada componente de la triterapia. La claritromicina es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, por lo que debe considerarse la posibilidad de contraindicaciones e interacciones con la claritromicina al emplear una triterapia en pacientes que están recibiendo en forma concomitante otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4 tales como la cisaprida.

No se recomienda la coadministración del esomeprazol con medicamentos como el atazanavir y el nelfinavir (véase la sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Este medicamento contiene sacarosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de la glucosa y la galactosa o insuficiencia de sucrasa e isomaltasa.

No se recomienda la coadministración del esomeprazol con el atazanavir (véase la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Si se considera inevitable la coadministración del atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones, se recomienda una estricta supervisión clínica junto con un aumento a 400 mg de la dosis de atazanavir asociada a 100 mg de ritonavir. No debe sobrepasarse la dosis de esomeprazol de 20 mg.

El esomeprazol es un inhibidor de la CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, debe ser considerada la posibilidad de interacción con aquellos fármacos metabolizados por la CYP2C19. Se observa interacción entre clopidogrel y esomeprazol (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como medida de precaución, el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel debe evitarse.

Raramente se ha reportado hipomagnesemia, sintomática y asintomática, en pacientes tratados con Inhibidores de Bomba de Protones durante un período de al menos tres meses, y en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la suspensión del Inhibidor de Bomba de Protones. Para pacientes en quienes se espera que estén en tratamiento prolongado o que tomen Inhibidores de Bomba de Protones con medicamentos como digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes de la iniciación del tratamiento con Inhibidores de Bomba de Protones y de forma periódica (véase la sección “Reacciones Adversas”).

Algunos estudios de observación publicados indican que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) podría implicar un pequeño aumento del riesgo de fracturas debidas a la osteoporosis. Sin embargo, en otros estudios similares de este tipo, no se observó ningún aumento de tal riesgo.

En los estudios clínicos controlados de AstraZeneca con un diseño doble ciego y aleatorizado sobre el omeprazol y el esomeprazol (incluidos dos estudios a largo plazo sin enmascaramiento con una duración de 12 años o más), no se encontraron indicios de una asociación entre el tratamiento con IBP y la incidencia de fracturas osteoporóticas.

Aunque no se ha confirmado una relación causal entre el omeprazol o el esomeprazol y la incidencia de fracturas osteoporóticas, se recomienda que los pacientes con un alto riesgo de presentar osteoporosis o fracturas osteoporóticas sean objeto de una supervisión clínica adecuada, conforme a las directrices vigentes en la materia.

Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) se asocian a casos muy infrecuentes de una reacción conocida como Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS), esta reacción se caracteriza por lesiones eritematosas en zonas expuestas al sol

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:34 GMT+01:00

acompañadas de artralgias. En caso de presentarse, se debe solicitar atención médica y considerar la interrupción del tratamiento con Nexium®. La aparición de LECS con el tratamiento de IBP previo, puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.

Riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*.

Interferencia con pruebas de laboratorio:
Un nivel aumentado de cromogranina-A (CgA) puede interferir con los análisis de detección de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol debe interrumpirse temporalmente durante 5 días antes de la medición de las concentraciones de CgA.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos del esomeprazol en la farmacocinética de otros principios activos

Medicamentos cuya absorción depende del pH
La supresión ácida gástrica durante el tratamiento con esomeprazol y otros PPIs podría aumentar o disminuir la absorción de medicamentos cuya absorción sea dependiente del pH gástrico. De igual manera que con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede reducirse, mientras que la absorción de otros medicamentos, como digoxina, puede incrementarse durante el tratamiento con esomeprazol. La coadministración de omeprazol (20 mg al día) y digoxina en voluntarios sanos aumentó un 10% la biodisponibilidad de la digoxina (y hasta un 30% en dos de los diez sujetos). La toxicidad por digoxina ha sido raramente reportada. Sin embargo, deben tomarse precauciones cuando el esomeprazol es administrado en altas dosis a pacientes ancianos. En ese caso se deberá realizar un monitoreo terapéutico de digoxina.

Omeprazol, al igual que esomeprazol, actúan como inhibidores del CYP 2C19. Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio transverso, incrementó un 18% y 26% la Cmáx y el AUC de cilostazol, respectivamente, y uno de sus metabolitos activos un 29% y 69%, respectivamente.

Se ha notificado que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa, aunque no siempre ha sido posible esclarecer la importancia clínica y los mecanismos subyacentes de tales interacciones. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con el omeprazol puede modificar la absorción de los inhibidores de la proteasa. La inhibición de la CYP 2C19 podría ser otro mecanismo posible de esta interacción. No se recomienda la administración concomitante del omeprazol con el atazanavir y el nelfinavir ya que se han notificado disminuciones de las concentraciones séricas de estos dos últimos fármacos.

La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) y atazanavir (300 mg) / ritonavir (100 mg) en voluntarios sanos produjo una reducción importante de la exposición al atazanavir (disminución de aproximadamente un 75% del ABC, C_{max} y

C_{min}). No se logró compensar el efecto del omeprazol en la exposición al atazanavir aumentando la dosis de éste último a 400 mg.

La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con la asociación de atazanavir (400 mg) y ritonavir (100 mg) en voluntarios sanos redujo la exposición al atazanavir aproximadamente un 30 % con respecto a la exposición observada al administrar únicamente la asociación de atazanavir (300 mg) y ritonavir (100 mg) sin el omeprazol. La coadministración del omeprazol (40 mg una vez al día) redujo un 36-39% los valores medios del ABC, C_{max} y C_{min} del nelfinavir, y un 75-92% los valores medios del ABC, C_{max} y C_{min} del metabolito activo M8. Con respecto al saquinavir (asociado con ritonavir), se han notificado aumentos de sus concentraciones séricas (80-100%) al coadministrarlos con 40 mg de omeprazol al día. El tratamiento con 20 mg de omeprazol una vez al día no modificó la exposición al darunavir (asociado con ritonavir) ni al amprenavir (asociado con ritonavir). El tratamiento con 20 mg de esomeprazol una vez al día no modificó la exposición al amprenavir (asociado o no con ritonavir). El tratamiento con 40 mg de omeprazol una vez al día no modificó la exposición al lopinavir (asociado con ritonavir). Dado que el omeprazol y el esomeprazol tienen efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares, no se recomienda la coadministración del esomeprazol con el atazanavir y está contraindicada la coadministración del esomeprazol con el nelfinavir.

Medicamentos metabolizados por la enzima CYP2C19
El esomeprazol inhibe la CYP2C19, es decir la principal enzima implicada en su metabolismo. De este modo, cuando el esomeprazol se combina con medicamentos metabolizados por la CYP2C19 tales como el diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos; en consecuencia, puede ser necesario reducir la dosis de los mismos. Esta posibilidad debe considerarse especialmente cuando se prescribe el esomeprazol para un tratamiento según las necesidades. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol disminuyó en un 45% la depuración del diazepam, un sustrato de la CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% de las concentraciones plasmáticas mínimas de fenitoína en pacientes epilépticos. Al introducir o suspender el tratamiento con el esomeprazol, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína. El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó un 15% y un 41%, respectivamente, la C_{max} y el ABC_{τ} del voriconazol (sustrato de la CYP2C19).

En un estudio clínico en el que se administraron 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina, los tiempos de coagulación permanecieron dentro de los límites aceptados; sin embargo, durante la farmacovigilancia se han registrado unos cuantos casos aislados de elevación del INR de importancia clínica con el tratamiento concomitante. Se recomienda vigilar el INR al principio y al final del tratamiento concomitante con el esomeprazol en los pacientes que reciben warfarina u otros derivados cumarínicos.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 32% del área bajo la curva de la concentración plasmática

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:34 GMT+01:00

en función del tiempo (ABC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación (t½), pero no elevó de manera significativa las concentraciones plasmáticas máximas de cisaprida. La ligera prolongación del intervalo QTc que se observa después de la administración de la cisaprida sola no se acentuó cuando se administró una combinación de cisaprida y esomeprazol (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Se ha informado que la administración concomitante de esomeprazol incrementa los niveles séricos de tacrolimus.

Se ha reportado que al ser administrado conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones, los niveles de metotrexato aumentan en algunos pacientes. Cuando se administra metotrexato a dosis alta, puede ser necesario considerar la posibilidad de retirar temporalmente el esomeprazol.

Se han notificado interacciones entre el omeprazol y algunos antirretrovirales. No siempre se conocen la importancia clínica y los mecanismos subyacentes de tales interacciones. La elevación del pH gástrico durante el tratamiento con el omeprazol puede modificar la absorción del antirretroviral. Otro posible mecanismo de interacción es por conducto de la CYP2C19. Tras su coadministración con el omeprazol, se han observado disminuciones de las concentraciones séricas de algunos antirretrovirales como el atazanavir y el nelfinavir, por lo que no se recomienda dicha coadministración. Con otros antirretrovirales como el saquinavir, se han notificado aumentos de las concentraciones séricas. También se ha observado que las concentraciones séricas de algunos antirretrovirales no cambian después de su coadministración con el omeprazol. Dado que el omeprazol y el esomeprazol tienen efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares, no se recomienda la coadministración del esomeprazol con antirretrovirales como el atazanavir y el nelfinavir.

Se ha demostrado que el esomeprazol carece de efectos de importancia clínica en la farmacocinética de la amoxicilina o la quinidina. Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la coadministración del esomeprazol con el naproxeno o el rofecoxib, no se descubrieron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica.

Clopidogrel

En un estudio clínico cruzado, se administró clopidogrel (300 mg dosis de carga seguida de 75 mg / día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel se redujo en un 46% (día 1) y el 42% (Día 5) cuando se administraron clopidogrel y omeprazol al mismo tiempo. La media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) se redujo en un 47% (24 horas) y un 30% (Día 5) cuando se administraron clopidogrel y omeprazol al mismo tiempo. En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no impide su interacción y que es probable que esto sea mediado por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre el CYP2C19. Se han registrado en estudios observacionales y

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:34 GMT+01:00

clínicos datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK / PD en términos de eventos cardiovasculares mayores.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética del esomeprazol
El esomeprazol es metabolizado por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de la CYP3A4, la claritromicina (500 mg dos veces al día), duplicó la exposición (ABC) al esomeprazol. La coadministración de esomeprazol y de un fármaco que inhibe tanto la CYP2C19 como la CYP3A4 puede más que duplicar la exposición al esomeprazol. El voriconazol, un inhibidor de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, aumentó un 280% el ABC_{τ} del omeprazol. Generalmente no es necesario ajustar la dosis del esomeprazol en ninguna de estas dos situaciones. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave o cuando está indicado un tratamiento a largo plazo.

Los fármacos que inducen las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (o ambas), como por ejemplo la rifampicina y el hipérico (hierba de San Juan), pueden reducir las concentraciones séricas de esomeprazol mediante una aceleración de su metabolismo.

Embarazo y lactancia
La información clínica sobre la exposición a **Nexium Mups®** durante el embarazo es insuficiente. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica omeprazol, que abarcan una mayor cantidad de embarazos con exposición al medicamento, no indican efectos de malformación ni fetotóxicos. Los estudios en animales sobre el esomeprazol no han señalado efectos nocivos directos ni indirectos en el desarrollo embrionario o fetal. Los estudios en animales sobre la mezcla racémica tampoco han revelado efectos nocivos directos ni indirectos en la gestación, el parto o el desarrollo posnatal. Debe tenerse cuidado al prescribir este medicamento a mujeres embarazadas.

No se sabe si el esomeprazol se secreta en la leche materna humana y no se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia. Por lo tanto, **Nexium Mups®** no debe utilizarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se ha observado ningún efecto.

Reacciones adversas
Durante el programa de estudios clínicos y la farmacovigilancia del esomeprazol se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas, aunque ninguna ha mostrado una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican por orden de frecuencia: frecuentes (incidencia > 1/100, <1/10); poco frecuentes (incidencia >1/1000, < 1/100); raras (incidencia >1/10000, < 1/1000), muy raras (incidencia < 1/10000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raros: leucopenia, trombocitopenia

Muy raros: agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico
Raros: reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo fiebre, angioedema y reacción o choque anafilácticos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: edema periférico
Raros: hiponatremia
Muy raros: hipomagnesemia: la hipomagnesemia grave puede causar hipocalcemia. La hipomagnesemia también puede producir hipokalemia.

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: insomnio
Raros: agitación, confusión, depresión
Muy raros: agresividad, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: cefalea
Poco frecuentes: mareo, parestesia, somnolencia
Raros: disgeusia
Trastornos oculares
Raros: vista borrosa

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raros: broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas / vómito
Poco frecuentes: boca seca
Raros: estomatitis, candidiasis gastrointestinal
Muy raros: Colitis microscópica

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: elevaciones de las enzimas hepáticas
Raros: hepatitis acompañada o no de ictericia
Muy raros: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con una enfermedad hepática preexistente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: dermatitis, prurito, exantema, urticaria
Raros: alopecia, fotosensibilidad
Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo
Raros: artralgia, mialgia
Muy raros: debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios
Muy raros: nefritis intersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Raros: malestar general, aumento de la sudación

Sobredosis
Hasta la fecha es muy limitada la experiencia acerca de sobredosis deliberadas. Los síntomas que se describieron con la ingestión de una dosis de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis orales únicas de 80 mg de esomeprazol no produjeron efectos anormales. No se conoce un antídoto específico. El esomeprazol se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, por lo que no puede eliminarse fácilmente por diálisis. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático, acompañado de medidas complementarias.

Propiedades farmacológicas

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 por un mecanismo de acción selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Los isómeros R y S del omeprazol ejercen actividades farmacodinámicas similares.

Sitio y mecanismo de acción
El esomeprazol es una base débil que se concentra y convierte en su forma activa en el entorno sumamente ácido de los canalículos secretorios de la célula parietal, donde inhibe la enzima H^+K^+-ATPasa (la bomba de ácido), así como la secreción de ácido tanto basal como estimulada.

Efecto en la secreción de ácido gástrico
Después de la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el efecto empieza a manifestarse en una hora. Después de la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, disminuye en un 90% la producción máxima media de ácido después de la estimulación con pentagastrina, medida de 6 a 7 horas después de la administración del quinto día.

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

Utilizando el ABC como parámetro sustituto de la concentración plasmática, se demostró una relación entre la inhibición de la secreción de ácido y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición de la acidez
El esomeprazol, con dosis de 40 mg, logra curar la esofagitis por reflujo en alrededor del 78% de los pacientes después de cuatro semanas y en el 93% después de ocho semanas.

Una semana de tratamiento con 20 mg de esomeprazol dos veces al día junto con antibióticos apropiados logra erradicar *Helicobacter pylori* en alrededor del 90% de los pacientes. En las úlceras duodenales no complicadas, después de un tratamiento de erradicación de una semana ya no es necesaria una monoterapia con medicamentos antisecretores para curar eficazmente la úlcera y aliviar los síntomas.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 764 pacientes con hemorragias de úlceras pépticas confirmadas mediante endoscopia fueron distribuidos al azar para recibir **NEXIUM®** en solución para infusión (n = 375) o un placebo (n = 389). Después de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron 80 mg de esomeprazol por infusión intravenosa durante 30 minutos, seguida de una infusión continua de 8 mg por hora o un placebo durante 72 horas. Al cabo de este periodo inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron 40 mg de **Nexium Mups®** por vía oral durante 27 días para suprimir la acidez. La incidencia de recidivas hemorrágicas en 3 días fue del 5.9% en el grupo tratado con **NEXIUM®** IV frente al 10.3% en el grupo placebo (p = 0.0256). A los 7 días de haber terminado el tratamiento, la incidencia de recidivas hemorrágicas fue del 7.2% en el grupo tratado con **NEXIUM®** frente al 12.9% en el grupo placebo (p = 0.0096), y a los 30 días del 7.7% frente al 13.6%, respectivamente (p = 0.0092).

Otros efectos relacionados con la inhibición de la acidez
Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido. La cromogranina A (CgA) también se incrementa debido a la reducción de la acidez gástrica.

Los informes de la literatura indican que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse de 5 a 14 días antes de la medición de CgA. Las mediciones deben repetirse si los niveles no se han normalizado en ese momento.

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol en niños y adultos, se ha observado un mayor número de células ECL posiblemente relacionadas con el

incremento en los niveles de gastrina sérica. Se considera que los hallazgos no son clínicamente significativos.

Durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos antisecretores se ha señalado un ligero aumento de la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estas alteraciones, que constituyen una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácido, son benignas y parecen ser reversibles.

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, lo cual incluye el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, eleva los recuentos gástricos de bacterias que están presentes normalmente en el aparato digestivo. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como *Salmonella* y *Campylobacter* y en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

En dos estudios comparativos, **Nexium Mups®** fue superior a la ranitidina en la curación de úlceras gástricas en pacientes tratados con AINE, lo cual incluye a los inhibidores selectivos de la COX-2.

En dos estudios comparativos, **Nexium Mups®** fue superior al placebo en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes tratados con AINE (mayores de 60 años y/o con antecedentes de úlcera), lo cual incluye a los inhibidores selectivos de la COX-2.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución
El esomeprazol es inestable en un medio ácido por lo que se administra por vía oral en forma de gránulos con una capa entérica. La transformación al isómero R es insignificante *in vivo*. La absorción del esomeprazol es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración. 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. Los valores correspondientes con la dosis de 20 mg son del 50% y 68%, respectivamente. El volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio en sujetos sanos es de aproximadamente 0.22 litros/kg. El esomeprazol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas.

La ingestión de alimentos retrasa y disminuye la absorción del esomeprazol, aunque esto no influye de manera significativa en su efecto en la acidez intragástrica.

Metabolismo y excreción
El esomeprazol es metabolizado completamente por el citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del esomeprazol depende de la CYP2C19 polimorfa, responsable de la formación de los metabolitos hidroxi y desmetilado del esomeprazol. El resto del metabolismo depende de otra isoforma específica, la

CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de esomeprazol, que es el principal metabolito en el plasma.

Los siguientes parámetros reflejan principalmente la farmacocinética en personas con un funcionamiento normal de la enzima CYP2C19, denominadas “buenos metabolizadores”.

La depuración total del plasma es de unos 17 litros/hora después de una dosis única y de unos 9 litros/hora después de la administración repetida. La vida media de eliminación del plasma es de aproximadamente 1.3 horas después de la administración repetida una vez al día. La farmacocinética del esomeprazol se ha estudiado con dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo aumenta con la administración repetida del esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y resulta en una elevación del ABC más que proporcional a la dosis después de la administración repetida. Dicha relación con el tiempo (y con la dosis) se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y de la depuración sistémica, probablemente debida a una inhibición de la enzima CYP2C19 por el esomeprazol y/o su metabolito sulfónico. El esomeprazol es eliminado totalmente del plasma entre las dosis y no tiende a acumularse durante la administración una vez al día.

Los principales metabolitos del esomeprazol no ejercen efecto alguno en la secreción de ácido gástrico. Alrededor del 80% de una dosis oral de esomeprazol se elimina en forma de metabolitos en la orina, y el resto en las heces. Se recupera menos del 1% del medicamento de origen en la orina.

Grupos especiales de pacientes
Alrededor del 2.9 ± 1.5% de la población no muestra un funcionamiento normal de la enzima CYP2C19; estas personas se denominan “malos metabolizadores”. En ellas, es probable que el metabolismo del esomeprazol sea catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Después de la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los malos metabolizadores que en los sujetos con un funcionamiento normal de la enzima CYP2C19 (buenos metabolizadores). La media de las concentraciones plasmáticas máximas aumentó aproximadamente un 60%.

Estos hallazgos carecen de implicaciones en la posología del esomeprazol.

El metabolismo del esomeprazol no se modifica significativamente en los sujetos de edad avanzada (de 71 a 80 años).

Después de la administración de una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo es aproximadamente 30% mayor en las mujeres que en los varones. No se observa ninguna diferencia entre los sexos después de la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos carecen de implicaciones en la posología del esomeprazol.

Disfunciones orgánicas
El metabolismo del esomeprazol puede alterarse en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Ya que los pacientes con disfunción hepática grave tienen un ritmo metabólico reducido, en ellos se duplica el área bajo la curva de la concentración plasmática de esomeprazol en función del tiempo. Por lo tanto, no debe superarse una dosis máxima de 20 mg en los pacientes con disfunción hepática grave. Ni el esomeprazol ni sus principales metabolitos tienden a acumularse con la administración una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal. Ya que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del esomeprazol mas no de la eliminación del compuesto de origen, no se prevén cambios del metabolismo del esomeprazol en los pacientes con disfunción renal.

Población pediátrica
Adolescentes de 12 a 18 años
Después de la administración repetida de dosis de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (t_{max}) fueron similares entre adolescentes de 12 a 18 años y adultos, con las dos dosis de esomeprazol.

Lista de excipientes
Monoestearato de glicerilo 40-55, hiprolosa, hipromelosa, óxido de hierro (E 172) (comprimidos gastro-resistentes de 20 mg: café-rojizo CI77491, amarillo CI77492) comprimidos gastro-resistentes de 40 mg: café-rojizo CI77491), estearato de magnesio, dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), celulosa microcristalina, parafina sintética, macrogoles, polisorbato 80, crospovidona, estearilfumarato de sodio, esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz), talco, dióxido de titanio (E 171), citrato de trietilo.

Incompatibilidades
No procede.

Plazo de caducidad
Véase la fecha de caducidad en la caja externa.

Precauciones especiales de conservación
No se conserve a más de 30ºC. Consérvese en el envase original para proteger al producto de la humedad.

Tamaño del envase
Véase el tamaño del envase en la caja externa.

Instrucciones de uso, manipulación y desecho (si procede)

Administración con una sonda gástrica

1. Colocar el comprimido gastro-resistente en una jeringa adecuada. Llenar la jeringa con unos 25 ml de agua y unos 5 ml de aire. Con algunas sondas es

preciso dispersar el comprimido gastro-resistente en 50 ml de agua para evitar que los microgránulos obstruyan la sonda.
2. Agitar inmediatamente la jeringa durante alrededor de 2 minutos para dispersar el comprimido gastro-resistente.
3. Sostener la jeringa con la punta hacia arriba y verificar que la punta no esté tapada.
4. Conectar la jeringa a la sonda, manteniéndola apuntando hacia arriba.
5. Agitar la jeringa y voltearla para que la punta quede hacia abajo. Inyectar inmediatamente 5-10 ml en la sonda. Voltear la jeringa después de la inyección y agitarla (la jeringa debe mantenerse con la punta hacia arriba para que no se tape).
6. Voltear nuevamente la jeringa para que la punta quede hacia abajo e inyectar inmediatamente otros 5-10 ml en la sonda. Repetir este procedimiento hasta vaciar la jeringa.
7. Llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y, si es necesario, repetir el paso 5 para expulsar el sedimento que pudiera haber quedado en la jeringa. Con algunas sondas se necesitan 50 ml de agua.

Mayor información Departamento Médico de
AstraZeneca Colombia S.A.S.
Bogotá, D.C., Colombia.

Texto basado en: CDS Julio 2013.

Fecha de preparación de la versión: Septiembre de 2019.
Fuente: Doc ID-003472903 versión 2.0. Traducción de Doc ID-003472889 versión 2.0
IPP Clave: 1-2019

Nexium Mups® es una marca del grupo AstraZeneca.

© AstraZeneca
AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia

AstraZeneca

MATPROM CO-6988
Preparación: 10-2021
NEXIUM MUPS® 20 MG INVIMA 2017M-0000165-R2
NEXIUM MUPS® 40 MG INVIMA 2017M-0000168-R2
Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia
Si requiere mayor información favor comunicarse con el teléfono abajo:
AstraZeneca Colombia SAS, Cra 7 # 71-21, Torre A, Piso 19, tel.: 3257200
En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561, a patientsafetycolombia@astrazenea.com o ingrese a http://contactazmedical.astrazeneca.com/ y seleccione en país Colombia. Detalles de la política de privacidad para eventos adversos en el siguiente link: https://bit.ly/2ZsHh5J
Mayor información, departamento médico Astrazeneca Colombia.