

PROYECTO DE PROSPECTO

Esoprazol 20-40

Esomeprazol 20-40 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Esoprazol 20

Cada Comprimido Recubierto contiene: Esomeprazol (como Esomeprazol Magnésico Trihidrato) 20 mg. Excipientes: Lactosa, Laurilsulfato de Sodio, Povidona, Povidona Reticulada, Anhidrido Silícico Coloidal, L-Arginina, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Polietilenglicol 6000, Rojo Óxido Férrico, Simeticona, Hipromelosa, Triacetina, Talco, Copolímero del Ácido Metacrílico, Dióxido de Titanio, Bicarbonato de Sodio.

Esoprazol 40

Cada Comprimido Recubierto contiene: Esomeprazol (como Esomeprazol Magnésico Trihidrato) 40 mg. Excipientes: Lactosa, Laurilsulfato de Sodio, Povidona, Povidona Reticulada, Anhidrido Silícico Coloidal, L-Arginina, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Polietilenglicol 6000, Rojo Óxido Férrico, Simeticona, Hipromelosa, Triacetina, Talco, Copolímero del Ácido Metacrílico, Dióxido de Titanio, Bicarbonato de Sodio.

Este medicamento es libre de gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la bomba de protones. Código ATC: A02BC05

INDICACIONES

En pacientes adultos

- **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**
 - *tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo*
 - *control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas*
 - *tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*
- **En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori***
 - *cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori**
 - *prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori**
- **Pacientes que necesitan tratamiento continuado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).**
 - *cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE*

IF-2020-26582603-APN-DEP#ANMAT

Bagó

Ética al servicio de la salud

- *prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo*
- *Tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía intravenosa.*
- *Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison.*
- En pacientes adolescentes a partir de los 12 años*
- *Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*
 - *tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo*
 - *control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas*
 - *tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).*
- *En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori.*

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

El Esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción gástrica de ácido a través de un mecanismo de acción selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de protones en la célula parietal. Tanto el isómero R como el S del omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Lugar y mecanismo de acción

El Esomeprazol es una base débil que se concentra y convierte a la forma activa en el ambiente altamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima H⁺K⁺-ATPasa (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida estimulada como la basal.

Efecto sobre la secreción ácida gástrica

Después de la dosis oral con Esomeprazol de 20 mg y 40 mg, el inicio del efecto ocurre en el transcurso de 1 hora. Después de la administración repetida con 20 mg de Esomeprazol una vez al día durante 5 días, el promedio pico de secreción ácida después de la estimulación de pentagastrina disminuye un 90% al medirla 6-7 horas después de la dosis, el quinto día.

Después de 5 días de administración oral con 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, en pacientes con ERGE sintomática, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 horas y 17 horas de las 24 horas del día, respectivamente. La proporción de pacientes que mantienen un pH intragástrico superior a 4 durante por lo menos 8, 12 y 16 horas fueron de 76%, 54% y 24%, para Esomeprazol 20 mg. Las proporciones correspondientes para Esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

Al utilizar el Área Bajo la Curva (ABC) como parámetro sustituto para la concentración plasmática, se mostró una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida

La curación de la esofagitis por reflujo con Esomeprazol 40 mg ocurre en aproximadamente el 78% de los pacientes después de 4 semanas, y en el 93% después de las 8 semanas.

Una semana de tratamiento con Esomeprazol 20 mg dos veces al día y antibióticos adecuados, son efectivos para la erradicación exitosa de *H. pylori* en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Después de una semana de tratamiento de erradicación en úlcera duodenal no complicada no es necesaria la subsecuente monoterapia con drogas antisecretoras para la curación efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con úlcera péptica con sangrado confirmada a través de una endoscopia clasificada en las

categorías de Forrest Ia, Ib, Ila o I Ib (9%, 43%, 38% y 10%, respectivamente) fueron randomizados para recibir solución para infusión de Esomeprazol (n=375) o placebo (n=389). Seguido de la hemostasia endoscópica, los pacientes también recibieron 80 mg de Esomeprazol por infusión intravenosa durante 30 minutos seguido de una infusión continua de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Al cabo del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron 40 mg de Esomeprazol en modalidad abierta por vía oral durante 27 días para la supresión de la acidez. La incidencia de resangrado dentro de los 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con Esomeprazol comparado con el 10,3% para el grupo con placebo. A los 30 días del post-tratamiento, la incidencia de resangrado en el grupo tratado con Esomeprazol *versus* el tratado con placebo fue del 7,7% *versus* 13,6%.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

Durante el tratamiento con las drogas antisecretoras, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. La cromogranina A (CgA) también aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento a largo plazo con Esomeprazol, un aumento de la cantidad de las células ECL (símil enterocromafin) posiblemente relacionadas con los aumentos de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Durante el tratamiento a largo plazo con drogas antisecretoras, se ha informado leve aumento en la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida, son benignos y resultan ser reversibles.

La disminución de acidez gástrica debido a cualquier medio incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento gástrico de las bacterias generalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

En dos estudios con ranitidina como comparador activo, Esomeprazol demostró un mejor efecto en la curación de úlceras gástricas en pacientes que utilizan AINE, incluyendo AINE selectivos de la COX-2.

En dos estudios con placebo como comparador, Esomeprazol demostró un mejor efecto en la prevención de úlceras gástrica y duodenal en pacientes que utilizan AINE (con edades mayores de 60 años y/o con úlceras previas), incluyendo los AINE inhibidores selectivos de la COX-2.

Población pediátrica

En un estudio en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años) que recibían tratamiento a largo plazo con IBPs, el 61% de ellos desarrolló grados menores de hiperplasia de las células ECL sin significado clínico conocido, y sin desarrollo de gastritis atrófica o de tumores carcinoides

Farmacocinética

Absorción

El Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como comprimidos con cubierta entérica. La conversión *in vivo* al isómero R es insignificante. La absorción del Esomeprazol es rápida, con niveles plasmáticos máximos que ocurren aproximadamente 1-2 horas luego de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% después de una dosis única de 40 mg y aumenta al 89% después de repetidas administraciones una vez al día. Para Esomeprazol 20 mg, los valores correspondientes son 50% y 68%, respectivamente.

La ingestión de alimentos demora y disminuye la absorción del Esomeprazol aunque esto no tiene influencia significativa sobre el efecto del Esomeprazol en la acidez intragástrica.

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg del peso corporal. El Esomeprazol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

El Esomeprazol se metaboliza completamente mediante el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo de Esomeprazol depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los hidroxí y desmetil metabolitos del Esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de Esomeprazol sulfona, el principal metabolito en plasma.

Eliminación

Los parámetros que figuran a continuación reflejan principalmente las farmacocinéticas en los individuos metabolizadores rápidos con una enzima CYP2C19 funcional .

El *clearance* plasmático total es de aproximadamente 17 l/h después de una dosis única y de aproximadamente 9 l/h después de repetidas administraciones. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas después de repetidas dosis una vez al día.

El Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración de una vez al día.

Los principales metabolitos del Esomeprazol no tienen efectos sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de Esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces. Menos del 1% de la droga intacta se halla en la orina.

Linealidad / No Linealidad

Se ha estudiado la farmacocinética del Esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El ABC de concentración plasmática-tiempo aumenta con repetidas administraciones de Esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y produce un aumento del ABC más que proporcional respecto de la dosis después de la administración repetida. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y el *clearance* sistémico probablemente causado por la inhibición de la enzima CYP2C19 por el Esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Metabolizadores lentos

Aproximadamente el 2,9% \pm 1.5% de la población carece de la enzima CYP2C19 y se denominan metabolizadores pobres. Es probable que en estos individuos el metabolismo del Esomeprazol sea catalizado principalmente por CYP3A4. Después de repetidas administraciones de una vez al día de 40 mg de Esomeprazol, el ABC promedio de concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores pobres que en pacientes que tienen la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente en un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del Esomeprazol.

Pacientes de edad avanzada

El metabolismo del Esomeprazol no se modifica significativamente en los pacientes ancianos (71-80 años de edad).

Género

Después de una dosis única de 40 mg de Esomeprazol, el ABC promedio de concentración plasmática-tiempo es de aproximadamente un 30% mayor en las mujeres que en los hombres.

No se observan diferencias en relación con el sexo después de repetidas administraciones de una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología del Esomeprazol.

Insuficiencia hepática

El metabolismo del Esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede alterarse. La velocidad metabólica disminuye en pacientes con disfunción hepática severa lo que resulta en el duplicado del ABC de concentración plasmática-tiempo del Esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. El Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran una tendencia a acumularse con una dosis de una vez al día.

Insuficiencia renal

No se realizaron estudios en pacientes con disminución de la función renal. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del Esomeprazol, pero no de la eliminación de la droga intacta, no se espera que el metabolismo del Esomeprazol cambie en pacientes con deterioro de la función renal.

Población pediátrica (Adolescentes de 12 a 18 años de edad)

Luego de la administración repetida de la dosis de 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de la droga (Tmax) en 12 a 18 años de edad fueron similares a los de los adultos para ambas dosis de Esomeprazol.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero que sí se vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico se describieron en los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica que mostraron hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

- *Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo:*

40 mg una vez al día durante 4 semanas.

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

- *Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas:*

20 mg una vez al día.

- *Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):*

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis.

Si no se logra el control de los síntomas después de cuatro semanas, deben realizarse estudios complementarios. Una vez que los síntomas cedieron, el control de los síntomas subsecuentes puede lograrse mediante el uso de un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día. Los adultos pueden utilizar un régimen de 20 mg una vez al día administrado, según las

necesidades. En pacientes tratados con AINE con 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 apropiado para la erradicación de Helicobacter pylori

- *Curación de la úlcera duodenal asociada a Helicobacter pylori*
- *Prevención de la recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas con Helicobacter pylori*

20 mg de Esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE

- *Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE:*
La dosis usual es 20 mg una vez por día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.
- *Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo:*
20 mg una vez al día.

Tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía intravenosa

40 mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención inducida por vía I.V. del resangrado de úlcera pépticas.

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison

La dosis inicial recomendada es 40 mg dos veces al día. La dosificación debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse tanto como se indique clínicamente. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes puede controlarse con dosis entre 80 y 160 mg de Esomeprazol diarios. Con dosis de más de 80 mg diarios, la dosis puede dividirse y administrarse dos veces al día.

Adolescentes desde los 12 años

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori

Al escoger una terapia de combinación apropiada, se debe considerar la pauta nacional, regional y local oficial respecto de la resistencia bacteriana, duración del tratamiento (generalmente 7 días pero algunas veces hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

<i>Peso</i>	<i>Posología</i>
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esoprazol 20 , amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esoprazol 20 , amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, tales pacientes deben tratarse con precaución (ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Para pacientes con insuficiencia hepática severa, no se debe exceder la dosis máxima de 20 mg (ver Farmacocinética).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

Modo de Administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros con cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro componente de la formulación.

Esomeprazol no debe coadministrarse con nelfinavir (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En presencia de cualquier síntoma alarmante (por ejemplo una significativa pérdida de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o se confirma úlcera gástrica, se debe descartar la neoplasia, debido a que el tratamiento con **Esoprazol** puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico.

Utilización a largo plazo

Los pacientes bajo un tratamiento a largo plazo (en especial aquellos tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia regular.

Tratamiento a demanda

Se debe instruir a los pacientes bajo tratamiento a demanda que contacten a su médico si sus síntomas cambian de naturaleza. Al prescribir **Esoprazol** para un tratamiento según las necesidades, se deben considerar las implicancias de interacciones con otros medicamentos, debido a que las concentraciones plasmáticas del **Esoprazol** pueden fluctuar (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN)

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Al prescribir **Esoprazol** para la erradicación de *Helicobacter pylori* se debe considerar las posibles interacciones medicamentosas para todos los componentes en la triple terapia. La claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones y las interacciones con la claritromicina cuando se use la triple terapia en pacientes que toman concurrentemente otras drogas metabolizadas a través de CYP3A4 tal como por ejemplo la cisaprida.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un leve riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

Absorción de la vitamina B12

El **Esoprazol**, como todos los medicamentos inhibidores de la acidez, puede reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipo o aclorhidria. Esto debe ser considerado en pacientes con bajo almacenamiento corporal o factores de riesgo por la reducción de la absorción de la vitamina B12 en terapia a largo plazo.

Hipomagnesemia

Se reportaron casos de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el Esomeprazol por al menos tres meses, y en la mayoría de

los casos por un año. Manifestaciones serias de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular pueden ocurrir, pero pueden comenzar insidiosamente y pueden ser pasadas por alto. En los pacientes más afectados, la hipomagnesemia mejoró luego del reemplazo de magnesio y la discontinuación del IBP.

Para pacientes que van a ser sometidos a un tratamiento prolongado o que toman IBP junto a digoxina o drogas que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar medir los niveles de magnesio antes de comenzar con el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Riesgo de fracturas

Los inhibidores de las bombas de protones, especialmente si son utilizados en altas dosis y durante largo tiempo (>1 año), pueden incrementar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, predominantemente en pacientes ancianos o en presencia de otros factores de riesgo conocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar el riesgo de fractura total cerca del 10-40%. Algunos de estos aumentos pueden deberse a otros factores de riesgo. Pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir cuidados de acuerdo a las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Esomeprazol. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la coadministración de **Esoprazol** con atazanavir (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda un monitoreo clínico en combinación con un aumento en la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir, no debiendo excederse la dosis de 20 mg de **Esoprazol**.

Esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al comenzar o finalizar el tratamiento con Esomeprazol, deben considerarse las posibles interacciones con los fármacos metabolizados a través de CYP2C19. Se observa una interacción entre clopidogrel y Esomeprazol (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, debe desestimarse el uso concomitante de Esomeprazol y clopidogrel.

Embarazo

Para Esomeprazol, los datos clínicos de exposición durante el embarazo son insuficientes. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica de omeprazol, que incluyen una cantidad de embarazos con exposición al medicamento, no indican efectos de malformaciones o fetotóxicos. Los estudios en animales con Esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al prescribirlo a mujeres embarazadas.

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300 - 1000 embarazos) que indican que Esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción

Lactancia

Se desconoce si Esomeprazol se excreta en la leche materna humana. No se han realizado estudios en mujeres durante el período de lactancia. Por lo tanto, **Esoprazol** no debe usarse durante el amamantamiento.

Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de fertilidad.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Esomeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras). Si los pacientes notan alguno de estos efectos no deben conducir o utilizar máquinas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones sólo fueron realizados en adultos.

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas

Inhibidores de la Proteasas

Se reportó que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No siempre se conocen la importancia clínica y los mecanismos implicados en las interacciones reportadas. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción incluyen la inhibición de la enzima CYP2C19. Para atazanavir y nefinavir, se reportaron niveles séricos disminuidos al administrar junto con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir / 100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en el ABC, C_{máx} y C_{mín}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg /ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente 30% en la exposición al atazanavir comparado con la exposición observada con atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el ABC, C_{máx} y C_{mín} de nelfinavir en aproximadamente 36-39% y el ABC, C_{máx} y C_{mín} para el metabolito M8 farmacológicamente activo en aproximadamente 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se reportaron aumentos en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol no presentó impacto alguno sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con Esomeprazol 20 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir

concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las características farmacocinéticas del omeprazol y Esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con Esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante con Esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Metotrexato

Cuando se administra junto a IBPs, se reportaron aumentos de los niveles del metotrexato en algunos pacientes. Se debe considerar retirar temporariamente el Esomeprazol cuando se administran altas dosis de metotrexato.

Tacrolimus

Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de tacrolimus.

Productos medicinales con absorción dependiente de pH

La supresión de la acidez gástrica durante el tratamiento con Esomeprazol y otros IBPs puede disminuir o aumentar la absorción de los productos medicinales cuya absorción sea dependiente del pH gástrico. Al igual que con otros productos medicinales que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de 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 la digoxina un 10% (hasta un 30% en dos de diez sujetos). Rara vez se reportó toxicidad por digoxina. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se administra Esomeprazol en altas dosis en pacientes ancianos. Se debe reforzar el control terapéutico de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

El Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Esomeprazol. De este modo, cuando se combina Esomeprazol con las drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc, las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol para una terapia según necesidades.

Diazepam

La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el *clearance* del diazepam, sustrato de la CYP2C19.

Fenitoína

La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se empieza o termina el tratamiento con Esomeprazol.

Voriconazol

El omeprazol (40 mg una vez por día) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

Tanto el omeprazol como el Esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la $C_{máx}$ y el ABC del cilostazol a 18% y 26%, respectivamente, y las de uno de sus metabolitos activos en 29% y 69%, respectivamente.

Cisapride

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 32% en el ABC de concentración plasmática-tiempo y una prolongación de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del 31% pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc levemente prolongado que se observa después de la administración de cisaprida sola, no fue más prolongado cuando se suministró cisaprida en combinación con Esomeprazol.

Warfarina

La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol a los pacientes tratados con warfarina, en un estudio clínico, mostró que los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, se informaron, luego de la comercialización, pocos casos aislados de aumento de la Razón Internacional Normalizada (RIN) de significancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitoreo cuando se inicia y finaliza el tratamiento concomitante durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Clopidogrel

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK) / farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diaria) y Esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en el grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (Esomeprazol + ácido acetil salicílico).

En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK / PD en relación a los acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

Amoxicilina y quinidina

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

Naproxeno o rofecoxib

Los estudios que evalúan la administración concomitante de Esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no identificaron ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante estudios a corto plazo.

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de Esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4

El Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), produjo una duplicación del ABC de Esomeprazol. La administración concomitante de Esomeprazol y de un fármaco que inhibe tanto la CYP2C19 como la CYP3A4 puede dar como resultado una duplicación de la exposición al Esomeprazol. El voriconazol inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 aumentó el ABC en un 280%. Por lo general, no se requiere un ajuste de dosis de Esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, se debe considerar un ajuste de la

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos).

Poco frecuente: boca seca.

Raro: estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Desconocida: colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: aumento de enzimas hepáticas.

Raro: hepatitis con o sin ictericia.

Muy raro: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Trastornos del tejido subcutáneo y piel

Poco frecuentes: dermatitis, prurito, erupción, urticaria.

Raro: alopecia, fotosensibilidad.

Muy raro: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Desconocida: *Lupus* eritematoso cutáneo subagudo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: fractura de cadera, muñeca o columna (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Raro: artralgia, mialgia.

Muy raro: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Muy raro: ginecomastia.

Trastornos generales

Raro: malestar, aumento del sudor.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe experiencia muy limitada hasta la fecha con respecto a la sobredosis deliberada. Los síntomas descritos en relación a 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis únicas de 80 mg de Esomeprazol no produjeron efectos anormales. Se desconoce un antídoto específico. El Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar medidas generales de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 14, 28, 56, 90, 98, 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos redondos, color rosa oscuro, siendo los 5 últimos para uso exclusivo hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ESOPRAZOL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50.171
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anamat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

IF-2020-25182603-APN-DERIVADA/ANMAT



Ética al servicio de la salud