

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

NEXIUM comprimidos con recubrimiento entérico de 40 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 40 mg de esomeprazol (como sal magnésica trihidratada).

Para los excipientes, ver la sección 6.1.

3. PRESENTACIÓN FARMACEÚTICA

Comprimido con recubrimiento entérico

40 mg: Comprimido recubierto oblongo, biconvexo, de color rosado, con la leyenda “40 mg” grabada en una cara y “AEH” en la otra.

4. ESPECIFICACIONES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos con recubrimiento entérico de NEXIUM están indicados para:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva.
- Tratamiento preventivo a largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para evitar recaídas.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- Uso en adolescentes desde los 12 años en el tratamiento a corto plazo del reflujo gastroesofágico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

En pacientes que necesitan de un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

- Indicado para reducir la incidencia de úlceras gástricas asociadas a terapia continúa con AINES en pacientes mayores de 18 años en riesgo de desarrollar úlceras gástricas. Se consideran pacientes en riesgo a mayores de 60 años y/o con antecedentes documentados de úlcera gástrica.

Nota: los estudios controlados no se extienden más allá de 6 meses.

Pacientes que necesitan de tratamiento continuo con aspirina en dosis baja (75-325 mg)

- Prevención de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja, en pacientes en riesgo.

A continuación del tratamiento con NEXIUM IV: Mantención de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales

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

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori* y
- Prevención de recaídas de úlceras pépticas asociadas con *Helicobacter pylori*

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posología y método de administración

Los comprimidos con recubrimiento entérico deben deglutirse enteros con un poco de líquido. No deben ser masticados o molidos.

Comprimidos con recubrimiento entérico

Los comprimidos también pueden ser dispersados en medio vaso de agua sin gas. No deben emplearse otros tipos de líquidos para dispersar los comprimidos. Agite hasta que los comprimidos se desintegren y beba el líquido con los micro-gránulos en forma inmediata antes que pasen 30 minutos. Enjuague el vaso llenándolo de agua hasta la mitad y beba el líquido. Los micro gránulos no deben ser masticados o molidos.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

- 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 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 enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

20 mg una vez al día en los pacientes sin esofagitis. Si no se ha logrado el control de los síntomas después de las 4 semanas, el paciente deberá someterse a estudios complementarios. Una vez que hayan cedido los síntomas, el control sintomático posterior puede lograrse con un régimen según necesidad tomando 20 mg una vez al día, cuando fuese requerido. En pacientes en riesgo tratados con AINEs no se recomienda utilizar el tratamiento basado en las necesidades para seguir controlando los síntomas. Adolescentes entre 12 y 18 años de edad.

Adolescentes entre 12 y 18 años de edad

En pacientes que necesitan de un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

- Cicatrización de úlceras gástricas asociadas con el tratamiento con AINEs:

20 mg o 40 mg una vez al día durante 4 a 8 semanas.

- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con el tratamiento con AINEs, en los pacientes en riesgo:

20 mg o 40 mg una vez al día.

Pacientes que necesitan de tratamiento continuo con aspirina en dosis baja

- prevención de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja, en pacientes en riesgo:

20 mg o 40 mg una vez al día

Mantención de la hemostasia y prevención de la recurrencia del sangramiento en úlceras gástricas o duodenales a continuación del tratamiento con NEXIUM IV

40 mg una vez al día durante 4 semanas. El período del tratamiento oral deberá estar precedido por la terapia de supresión del ácido con NEXIUM IV 80 mg administrado como una perfusión en bolo durante 30 minutos seguido de una perfusión intravenosa continua de 8 mg/h administrado durante 3 días (refiérase al CDS de NEXIUM IV – sección 4.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

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

20 mg de Nexium por 1 gr. de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Síndrome de Zollinger Ellison

Se recomienda una dosis inicial de NEXIUM de 40 mg dos veces al día. Posteriormente la dosis debe ajustarse de manera individual, continuando el tratamiento el tiempo que esté indicado clínicamente. Se han administrado dosis de hasta 120 mg dos veces al día.

Disfunción renal

No se requiere de ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que se dispone de experiencias limitadas en pacientes con insuficiencia renal severa, dichos pacientes deberán tratarse con precaución.

Disfunción hepática

No se requiere de ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. En los pacientes con insuficiencia hepática grave, no deberá sobrepasarse una dosis diaria máxima de 20 mg de NEXIUM.

Pacientes de edad avanzada

No requiere de ajuste de la dosificación en pacientes geriátricos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los binzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso

Si se presenta algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso significativa e involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o sospecha de una úlcera gástrica, se deberá descartar la presencia de una enfermedad maligna, dado que el tratamiento con NEXIUM puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

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

Se deberá indicar a los pacientes con un tratamiento según necesidad que consulten a su médico si observan algún cambio en la naturaleza de sus síntomas. Al recetar NEXIUM para un tratamiento según necesidad, deben tomarse en consideración las posibles interacciones con otros

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

medicamentos debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del esomeprazol. Ver la Sección 4.5. *(Para rotulados basados en el SPC de la Unión Europea)*

Al recetar NEXIUM para la erradicación de *Helicobacter pylori* se deberán tener en consideración las posibles interacciones medicamentosas de cada componente de la triterapia. La claritromicina es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4 y por tanto deben considerarse las contraindicaciones e interacciones para claritromicina al utilizar una triterapia en pacientes que están recibiendo en forma concomitante otros fármacos metabolizados por medio de la CYP3A4 tales como cisaprida.

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y de fármacos tales como atazanavir y nelfinavir (Ver la Sección 4.5).

Algunos estudios observacionales publicados sugieren que las terapias con inhibidores de bomba de protones (IBP) pueden estar asociadas a un pequeño aumento del riesgo de fracturas relacionadas a osteoporosis. Sin embargo, en otro estudio observacional similar no se encontró tal aumento de riesgo.

En estudio de AstraZeneca, randomizado, doble ciego y controlado, con Omeprazol y esomeprazol (incluyendo dos estudios abiertos de largo plazo, de más de 12 años) no hay indicaciones de que los IBP estén asociados con fracturas osteoporóticas.

Aunque una relación causal entre omeprazol/esomeprazol y fracturas osteoporóticas no ha sido establecido, se advierte a los pacientes en riesgo de desarrollar osteoporosis o facturas osteoporóticas que deben tener monitoreo clínico de acuerdo con las guías clínicas actuales para esta condición.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs puede disminuir o aumentar la absorción de drogas con absorción gástrica dependiente del pH. Como con otras drogas que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de drogas, tales como ketoconazol, e itraconazol y erlotinib podría verse reducida mientras que y la absorción de drogas como la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol NEXIUM. El tratamiento concomitante con Omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en 10% (hasta 30% en dos de diez sujetos).

Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima implicada en su metabolismo. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol redujo en un 45% la depuración de diazepam, un sustrato de la CYP2C19. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Aprobación ISP Res. RW N° 13670/15 (10-ago-2015)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

clínica. La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol resultó en un incremento del 13% en los niveles plasmáticos de meseta de fenitoina en pacientes epilépticos; en este estudio no se requirió del ajuste de la dosis. La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina demostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro de los límites aceptados a pesar de una leve elevación en las concentraciones plasmáticas meseta del isómero R menos potente de warfarina. Sin embargo, durante el uso comercializado se han informado casos de elevación del INR de importancia clínica durante el tratamiento concomitante con warfarina. Se recomienda realizar un monitoreo cercano al iniciar y terminar el tratamiento con warfarina u otros derivados cumarínicos.

Resultados de estudios en sujetos sanos han demostrado una interacción farmacocinética/farmacodinámica entre clopidogrel (300 mg dosis de carga / 75 mg diarios dosis de mantención) y esomeprazol (40 mg v.o. diarios) resultando en una disminución de la exposición al metabolito activo de clopidogrel por un promedio de 40% y resultando en una disminución de la inhibición máxima de (ADP inducido) agregación plaquetaria por un promedio de 14 %. Basados en estos datos, el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel debe ser evitado. Ver además Sección 4.5.

Es, sin embargo, incierto si el alcance de esta interacción es clínicamente importante. Un estudio prospectivo, randomizado (pero incompleto) (en más de 3760 pacientes comparando placebo con omeprazol 20 mg en pacientes tratados con clopidogrel y AAS) y los resultados de estudios no randomizados, análisis post-hoc de datos de muchos, prospectivo, randomizado (en más de 4700 pacientes) no mostró ninguna evidencia de un aumento del riesgo de resultados cardiovasculares adversos cuando clopidogrel e IBPs, incluyendo esomeprazol, son administrados concomitantemente.

Los resultados de un número de estudios observacionales son inconsistentes en relación al aumento del riesgo o el no aumento de riesgo de eventos CV tromboembólicos cuando clopidogrel es administrado junto a un IBP.

Cuando clopidogrel es administrado junto a una combinación de dosis fija de esomeprazol 20 mg + AAS 81 mg comparado con clopidogrel solo, en un estudio en sujetos sanos, hubo una disminución de la exposición del metabolito activo de clopidogrel por casi un 40%. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición de la agregación plaquetaria (ADP inducida) en estos sujetos fue igual al de clopidogrel y el de clopidogrel + la combinación de grupo de productos (esomeprazol + AAS).

El omeprazol como también el esomeprazol actúa como inhibidores de CYP2C19. El omeprazol, dado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumenta la C_{max} y ABC para cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69% respectivamente.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

(ABC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), pero no elevó de manera significativa las concentraciones plasmáticas máximas de cisaprida. La leve prolongación del intervalo QTc que se observa después de la administración de cisaprida sola no se prolongó de manera adicional cuando cisaprida se administró en combinación con esomeprazol (ver también la sección 4.4).

Se ha reportado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles plasmáticos de tacrolimus.

Cuando es administrado junto con inhibidores de bomba de protones, los niveles de metotrexato se han reportado como aumentados en algunos pacientes. En la administración de dosis elevada de metotrexato puede ser necesario considerar una suspensión temporal del esomeprazol.

Se ha informado que omeprazol interactúa con algunos fármacos antirretrovirales. No siempre se conoce la importancia clínica y los mecanismos que subyacen a estas interacciones reportadas. El incremento en el pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede modificar la absorción del fármaco antirretroviral. Otros posibles mecanismos de interacción son a través del CYP 2C19. Para algunos fármacos antirretrovirales, tales como atazanavir y nelfinavir, se ha informado una reducción en los niveles plasmáticos al ser administrados con conjunto con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. Para otros medicamentos antirretrovirales, tales como saquinavir, se ha informado de incremento en los niveles plasmáticos. También existen otros fármacos antirretrovirales para los cuales no se ha informado un cambio en los niveles plasmáticos al ser administrados con omeprazol. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y los fármacos antirretrovirales tales como atazanavir y nelfinavir.

Se ha demostrado que esomeprazol carece de importancia clínica en la farmacocinética de amoxicilina o la quinidina.

Los estudios que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y ya sea naproxeno (un AINE no selectivo) o rofecoxib (AINE COX-2 selectivo) no identificaron ninguna interacción clínicamente importante.

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 administración conjunta de esomeprazol y de un fármaco que inhibe tanto la CYP2C19 y CYP3A4, tales como variconazol, puede más que duplicar la exposición del esomeprazol. Generalmente no es necesario ajustar la dosis del esomeprazol en ninguna de estas situaciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

Drogas conocidas que inducen CYP2C19 o CYP3A4 o ambas (tales como rifampicina y hierba de San Juan) pueden llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de esomeprazol por aumento del metabolismo de esomeprazol.

4.6 Embarazo y lactancia

Se dispone de un cúmulo de datos limitados para la exposición a NEXIUM durante el embarazo. Los estudios animales con esomeprazol no indicaron ningún efecto dañino directo o indirecto sobre el desarrollo embrional/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indicaron ningún efecto dañino directo o indirecto con respecto a la gestación, parto o el desarrollo postnatal. Se deberá tener cautela al recetar este medicamento a mujeres embarazadas.

Se desconoce si omeprazol se traspasa a la leche materna. No se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia. Por lo tanto, NEXIUM no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se espera que NEXIUM afecte la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

4.8 Reacciones Adversas

Se han utilizado las siguientes definiciones de frecuencia:

Común $\geq 1/100$

Poco frecuentes $\geq 1/1000$; $< 1/100$

Raros $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10000$

Durante el programa de ensayos clínicos y la farmacovigilancia del esomeprazol se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas. Ninguna de ellas ha demostrado una relación con la dosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Leucopenia, trombocitopenia

Muy raras: Agranulocitosis, pancitopenia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, angioedema y reacción o choque anafiláctico

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Poco frecuentes: Edema periférico

Raros: Hiponatremia

Muy raros: Hipomagnesemia la hipomagnesemia severa puede resultar en hipocalcemia.

Hipomagnesemia puede también resultar en hipokalemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Raros: Agitación, confusión, depresión

Muy raros: Agresividad, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: Mareo, parestesia, somnolencia

Raros: Trastornos del gusto

Trastornos del ojo

Raros: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Raros: Broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náusea / vómitos, estreñimiento

Poco frecuentes: Boca seca

Raros: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Muy raros: Colitis microscópica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Elevaciones de las enzimas hepáticas

Raros: Hepatitis acompañada o no de ictericia

Muy raros: Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, urticaria, erupción

Raros: Alopecia, fotosensibilidad

Muy raros: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos

Raros: Artralgia, mialgia

Muy raros: Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: Nefritis intersticial

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Muy raros: Ginecomastía

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raros: Malestar general, hiperhidrosis

4.9 Sobredosificación

Los síntomas descritos en conexión con la sobredosificación deliberada con NEXIUM (experiencia limitada con dosis que superan 240 mg/día) son transitorios. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no produjeron efectos anormales. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no puede eliminarse fácilmente por diálisis. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deberán utilizarse las medidas de soporte general.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: A02B C05

Esomeprazol es el isómero S de 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

Esomeprazol es una base débil que se concentra y convierte en su forma activa en el entorno sumamente ácido de los canículos 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 sobre la secreción del ácido gástrico

Después de la administración oral de 20 mg y 40 mg el efecto comienza a manifestarse en una hora. A continuación de la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante 5 días, se reduce 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, a través de un período 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.

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

Efectos terapéuticos de la inhibición de la acidez

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

Una semana de tratamiento con 20 mg de esomeprazol dos veces al día junto con los antibióticos apropiados resulta en la erradicación exitosa de *Helicobacter pylori* en alrededor del 90% de los pacientes (no EE.UU.).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

En úlceras duodenales no complicadas, después de un tratamiento de erradicación de una semana ya no se requiere una monoterapia con medicamentos antisecretores para curar eficazmente la úlcera y aliviar los síntomas.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 764 pacientes recibieron un bolo de 80 mg seguido de la infusión intravenosa continua de NEXIUM IV durante 71.5 horas seguido del tratamiento continuado durante 27 días con 40 mg de NEXIUM oral. Al día 7 y 30 después del tratamiento, la incidencia de re-sangrado fue de 7.2% en el grupo de tratamiento comparado con 12.9% en el grupo placebo y de 7.7% comparado a 13.6%, respectivamente.

Otros efectos relacionados con inhibición de la acidez

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretores, la concentración sérica de gastrina aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido. Además cromogranin A (GgA) aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica. El aumento de los niveles de GgA puede interferir con investigaciones de tumores neuroendocrinos. La literatura señala que los tratamientos con inhibidores de bombas de protones deben ser suspendidos 5 a 14 días antes de la medición de niveles de GgA. Las mediciones deben repetirse si los niveles no se han normalizado para este tiempo.

Durante el tratamiento a largo plazo con el esomeprazol se ha observado en algunos pacientes un aumento del número de células ECL posiblemente relacionado con un aumento de las concentraciones séricas de gastrina. Los hallazgos no son considerados de importancia clínica.

Durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos antisecretores se ha informado un relativo incremento en la incidencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios corresponden a una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácido, son benignas y parecen ser reversibles.

La reducción de la acidez gástrica, por cualquier medio, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de las bacterias presentes habitualmente en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un leve incremento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como las debidas a *Salmonella* y *Campylobacter* y posiblemente también *Clostridium difficile*.

Ensayos clínicos comparativos

En un estudio cruzado de cinco vías, se evaluó el perfil del pH intragástrico a las 24 horas de 40 mg de esomeprazol, 30 mg de lansoprazol, 20 mg de omeprazol, 40 mg de pantoprazol y 20 mg de rabeprazol una vez al día en 24 pacientes con ERGE sintomático. En el día 5, el pH intragástrico se mantuvo sobre 4.0 por 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 ($p \leq 0.001$ para las diferencias entre esomeprazol y todos los otros comparadores). Esomeprazol también ha resultado en una proporción significativamente mayor de pacientes con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

un pH intragástrico superior 4.0 durante más de 12 horas con respecto a los otros inhibidores de la bomba de protones ($p < 0.05$).

Pacientes que necesitan de tratamiento continuo con AINEs

Tratamiento de los síntomas del tracto gastrointestinal superior asociados con AINEs

NEXIUM fue significativamente mejor que placebo en el tratamiento de los síntomas gastrointestinales altos en pacientes que estaban recibiendo ya sea AINEs no selectivos o AINEs inhibidores selectivos de la COX-2.

Cicatrización de úlceras gástricas asociadas con el tratamiento con AINEs.

NEXIUM fue significativamente mejor que ranitidina en la Cicatrización de úlceras gástricas en pacientes que recibían AINEs, incluyendo los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con el tratamiento con AINEs, en los pacientes en riesgo.

NEXIUM fue significativamente mejor que placebo en la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con el tratamiento con AINEs en pacientes que recibían AINEs, incluyendo los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2.

Pacientes que necesitan de tratamiento continuado con aspirina en dosis baja

Prevención de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja en pacientes en riesgo.

NEXIUM fue significativamente mejor que placebo en la prevención de úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el tratamiento con aspirina en dosis baja en pacientes en riesgo (historia previa de enfermedad ulcerosa, edad >60 años con antecedentes de cardiopatía coronaria o edad >65 años).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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, lográndose las concentraciones plasmáticas máximas 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. Para 20 mg de esomeprazol los valores correspondientes son del 50% y 68%, respectivamente. El volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio en individuos sanos es de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

aproximadamente 0.22 lt/kg peso corporal. Esomeprazol presenta una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 97%.

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

Metabolismo y excreción

Esomeprazol es metabolizado enteramente por el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del esomeprazol depende de la CYP2C19 polimorfa, responsable de la formación de los metabolitos hidroxí y desmetilado del esomeprazol. La porción remanente del metabolismo depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de esomeprazol, que es el principal metabolismo en el plasma.

Los parámetros siguientes reflejan primordialmente la farmacocinética en personas con un funcionamiento normal de la enzima CYP2C19, llamados “metabolizadores extensivos”.

El clearance plasmático total es de aproximadamente 17 lt/hora a continuación de una dosis única y de alrededor de 9 lt/hora después de la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1.3 horas a continuación de la administración repetida una vez al día. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumenta con administración repetida de esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y resulta en una relación no lineal entre la dosis y el ABC después de la administración repetida. Esta dependencia del tiempo (y de 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 parte de esomeprazol y/o su metabolito sulfónico. Esomeprazol es eliminado enteramente del plasma entre las dosis y no tiende a acumularse durante la administración una vez al día.

Los metabolitos principales de esomeprazol no ejercen ningún efecto sobre la secreción de ácido gástrico. Aproximadamente el 80% de una dosis oral de esomeprazol se elimina en forma de metabolitos en la orina, y el restante en las heces. Menos del 1% del medicamento madre se recupera en orina.

Grupos especiales de pacientes

Alrededor del 3% de la población presenta una disfunción de la enzima CYP2C19; estas personas se denominan malos metabolizadores. En estas personas, es probable que el metabolismo de esomeprazol sea catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. A continuación de la administración repetida de 40 mg de esomeprazol una vez al día, el área media bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo fue aproximadamente 100% más elevada en los malos metabolizadores que en los individuos con un funcionamiento normal de la enzima CYP2C19 (buenos metabolizadores). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

Estos hallazgos carecen de implicancias para la posología de NEXIUM.

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

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 un 30% más alta en mujeres que en hombres. No se observa ninguna diferencia entre los sexos después de la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos carecen de implicancias para la posología de NEXIUM.

El metabolismo del esomeprazol puede verse deteriorado en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. La tasa metabólica se reduce en pacientes con insuficiencia hepática grave, resultando en una duplicación del área bajo la curva de la concentración plasmática versus tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no debe superarse una dosis máxima de 20 mg en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Ni el esomeprazol o sus metabolitos principales muestran alguna tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con una reducida función renal. Puesto que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto madre, no se esperan cambios en el metabolismo de esomeprazol en los pacientes con deterioro de la función renal.

Después de la administración de dosis repetidas de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco (t_{max}) en individuos con edades entre 12 y 18 años fue similar a la de los adultos para ambas dosis de esomeprazol.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos no han revelado ningún riesgo específico para seres humanos basado en los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de carcinogenicidad realizados con la mezcla racémica en la rata han mostrado hiperplasia de la célula gástrica ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a una menor reducción del ácido gástrico y se observan a continuación del tratamiento a largo plazo en la rata con los inhibidores de la secreción del ácido gástrico.

No se observó toxicidad inesperada y/o otros efectos después del tratamiento de ratas o perros con esomeprazol desde el período neonatal, durante la lactancia y después del destete, comparado con aquellos previamente observados en animales adultos. Tampoco se observaron hallazgos que indicasen que los animales neonatales / juveniles fuesen más sensibles a los cambios proliferativos en la mucosa gástrica después del tratamiento con esomeprazol. Por lo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

tanto, en estos estudios de toxicidad juvenil no se observaron hallazgos que indicasen algún riesgo específico en la población pediátrica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos con recubrimiento entérico

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sodio esteril fumarato
Esferas de azúcar (0,250-0,355 mm)
Óxido de hierro (rojo, amarillo)
Glicerol monoestearato (monoestearato de glicerilo 40-55)
Hidroxipropilcelulosa
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Copolímero del ácido metacrílico tipo C
Parafina sintética
Macrogol 6000
Polisorbato 80
Talco
Dióxido de titanio
Trietil citrato

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida útil

No utilice Nexium comprimidos recubiertos después de la fecha de vencimiento impresa en el empaque.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Comprimidos con recubrimiento entérico: No almacenar a una temperatura superior a 30°C

Conserve el envase original bien cerrado (frasco). Almacene en su empaque original (blíster).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 40 mg

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos con recubrimiento entérico:

Frasco de polietileno con una tapa atornillada, sellada, incluyendo una cápsula desecante.

- Empaque en un blíster de aluminio.

6.6 Instrucciones para el uso, manipulación y eliminación

Sin requisitos especiales.