

Esomepra®

_____ SID

ESOMEPRAZOL 20 mg y 40 mg

CÁPSULAS CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES

Industria Argentina - Venta bajo receta

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS

ESOMEPRA 20 mg

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene: Esomeprazol Magnésico trihidrato 22,21 mg (Equivalentes a Esomeprazol 20 mg). Excipientes: Azúcar, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polisorbato 80, Talco, Trietilcitrato, Eudragit L30 D55, c.s.

ESOMEPRA 40 mg

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene: Esomeprazol Magnésico trihidrato 44,42 mg (Equivalentes a Esomeprazol 40 mg). Excipientes: Azúcar, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polisorbato 80, Talco, Trietilcitrato, Eudragit L30 D55, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la secreción ácida (Bomba de protones) Codigo ATC: A02B C05.

INDICACIONES: Esomeprazol está indicado para:

Alivio / control de los síntomas y curación de las lesiones relacionadas con el ácido gástrico (gastritis agudas y crónicas) Enfermedad de Reflujo gastroesofágico (ERGE):

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
- Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para prevenir recidivas.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para la erradicación de Helicobacter Pylori

- Curación de la úlcera duodenal asociada a Helicobacter pylori y prevención de recidivas de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a Helicobacter pylori.
 Pacientes que necesitan un tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroides
- (AINE)
 Curación de úlceras gástricas asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroides.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroides en pacientes con riesgo.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía i.v. del resangrado de úlceras pépticas.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Esomeprazol, el isómero S del Omeprazol, reduce la secreción ácida gástrica por un mecanismo de acción específico. Es un inhibidor específico de la bomba ácida en la célula parietal. Tanto el isómero R como el S del Omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Sitio y mecanismo de acción:

Esomeprazol es una base débil y es concentrada y transformada en la forma activa en el medio altamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima H+ K+ ATPasa (bomba de ácido) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

Efectos sobre la secreción ácido gástrica:

Luego de una dosis oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el comienzo del efecto ocurre en el transcurso de una hora. Luego de administraciones repetidas de Esomeprazol 20 mg una vez por día durante cinco días, el promedio pico de secreción ácida luego de la estimulación con pentagastrina disminuye un 90 % cuando se mide 6-7 horas luego de la dosis en el quinto día.

Luego de cinco días de administración oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 hs y 17 hs de las 24 horas del día respectivamente en pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático. Los porcentajes de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 hs. respectivamente fue de 76 %, 54 % y 24 % respectivamente para Esomeprazol 20 mg. Los porcentajes correspondientes para Esomeprazol 40 mg fueron 97 %, 92 % y 56 %.

Usando el ASC como parámetro sustituto para la concentración plasmática se ha demostrado 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 78 % de los pacientes tratados luego de 4 semanas y en el 93 % luego de 8 semanas.

Una semana de tratamiento con Esomeprazol 20 mg dos veces por día y antibióticos apropiados, son efectivos para la erradicación del H. pylori en aproximadamente 90 % de los pacientes.

Luego 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 remisión de los síntomas.

Otros efectos relacionados a la inhibición ácida:

Durante el tratamiento con drogas antisecretoras la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida.

Se ha observado en algunos pacientes durante el tratamiento prolongado con Esomeprazol, un aumento del número de células ECL relacionado posiblemente con el aumento de los niveles séricos de gastrina.

Durante el tratamiento prolongado con drogas antisecretoras se ha encontrado una mayor frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida, son benignos y aparentemente reversibles.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Absorción y distribución

Esomeprazól es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica

La conversión in vivo al isómero R es despreciable. La absorción de Esomeprazol es rápida, con niveles plasmáticos pico que ocurren aproximadamente 1 - 2 horas luego de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta es 64 % luego de una dosis única de 40 mg y aumenta a 89 % luego de repetidas administraciones una vez al día. El volumen aparente de distribución en estado basal y en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 L/kg de peso corporal. Esomeprazol se une en un 97 % a las proteínas

La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de Esomeprazol aunque esto no tiene una influencia significativa en el efecto de Esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

Metabolismo y eliminación:

Esomeprazol és totalmente metabolizado por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los hidroxi 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.

Los siguientes parámetros reflejan principalmente las farmacocinéticas en individuos metabolizadores extensivos con una enzima funcional CYP2C19.

La depuración plasmática total es de alrededor de 17 L/h luego de una dosis única y de alrededor de 9 L/h luego de administraciones repetidas. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas luego de repetidas dosis una vez al día. El área bajo la curva concentración plasmática – tiempo, aumenta con repetidas administraciones de Esomeprazol. Este aumento es dosis dependiente y resulta en una relación no lineal dosis-ABC luego de repetidas administraciones. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a la disminución del metabolismo de primer paso y a la depuración sistémica causada probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por Esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Esomeprazol es completamente eliminado del plasma entre dosis sin tendencia a acumularse durante una administración diaria.

Los principales metabolitos de Esomeprazol no tienen efecto 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 encuentra en orina.

Poblaciones especiales:

Aproximadamente el 1-2 % de la población no posee la enzima CYP2C19 y son llamados metabolizadores pobres. En estos individuos el metabolismo de Esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por la CYP3A4. Luego de repetidas administraciones una vez al día de Esomeprazol 40 mg, el área promedio bajo la curva concentración plasmática.

- tiempo fue aproximadamente 100 % mayor en metabolizadores pobres que en sujetos que poseen la enzima CYP2C19 (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas pico promedio aumentaron aproximadamente un 60 %.
- El metabolismo de Esomeprazol no varia significativamente en personas mayores (71 80 años de edad).

Luego de una dosis única de 40 mg de Esomeprazol, el promedio del área bajo la curva concentración plasmática - tiempo es aproximadamente 30 % mayor en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia no se observa luego de repetidas administraciones una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología de Esomeprazol. El metabolismo de 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 área bajo la curva concentración plasmática - tiempo de Esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus principales metabolitos on muestran una tendencia a acumularse con una dosis diaria. No se han efectuado estudios en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de Esomeprazol pero no de la eliminación de la droga intacta, no se espera que el metabolismo del Esomeprazol sea alterado en pacientes con deterioro de la función renal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido sin masticarlas ni triturarlas. Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE):

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas.
 Para los pacientes cuya esofagitis no ha curado o presentan síntomas persistentes, se recomienda un tratamiento de 4 semanas adicionales.
- Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas: $20\,\mathrm{mg}$ una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE):

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se alcanza el control de los síntomas luego de 4 semanas, se debe investigar más al paciente. Luego de la resolución de los síntomas, el control de síntomas subsecuentes se puede lograr utilizando un régimen a demanda de 20 mg una vez al día, cuando sea necesario.

- En combinación con regímenes de terapia antibacteriana apropiados para:
- La erradicación de Helicobacter pylori:
- Curación de ulcera duodenal asociada a helicobacter pylori:
- Prevención de la recidiva de ulcera péptica en pacientes con úlcera asociada a helicobacter pylori: 20 mg de Esomeprazol con 1 g de Amoxicilina y 500 mg de Claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Niños:

Ninos. Esomeprazol no debe ser usado en niños ya que no hay información disponible. Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, estos pacientes deben ser tratados con cuidado.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.







Para pacientes con insuficiencia hepática severa no debe excederse una dosis máxima de 20 mg de Esomeprazol.

Ancianos:

No se requiere ajustar la dosis.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

En presencia de cualquier síntoma alarmante (por ejemplo significativa pérdida involuntaria de peso, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o se conoce la existencia de úlcera gástrica, debe excluirse la posibilidad de malignidad ya que el tratamiento con Esomeprazol puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico.

Los pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados por más de un año) deben supervisarse regularmente. Se debe instruir a los pacientes con tratamiento a demanda que contacten a su médico si sus síntomas cambian de característica. Al prescribir Esomeprazol para terapia a demanda, se deben considerar las implicancias de interacción con otros medicamentos debido a las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de Esomeprazol.

Al prescribir Esomeprazol para la erradicación de Helicobacter pylori se debe tener en cuenta la posible interacción entre todos los componentes de la triple terapia.

Claritromicina es un potente inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto se deben considerar las contraindicaciones y las interacciones para la Claritromicina cuando se usa la triple terapia en pacientes que están utilizando otras drogas metabolizadas vía CYP3A4 como el Cisapride.

Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES:

Efectos de Esomeprazol en la farmacocinética de otras drogas

La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con Esomeprazol, puede aumentar o disminuir la absorción de drogas si el mecanismo de absorción es influenciado por la acidez gástrica. Como ocurre con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de Ketoconazol e Itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con Esomeprazol.

Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima que lo metaboliza. Por lo tanto, cuando Esomeprazol es combinado con drogas metabolizadas por CYP2C19, como Diazepam, Citalopram, Imipramina, Clomipramina, Fenitoina, etc., las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría ser necesario una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol como terapia a demanda. La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol provocó una disminución del 45 % en la deouración de Diazepam, sustrato de la CYP2C19.

La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol provocó un aumento del 13 % en los niveles plasmáticos de Fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína cuando se comienza o se termina un tratamiento con Esomeprazol.

Se desaconseja el uso concomitante de Clopidogrel con Esomeprazol o con otros inhibidores de CYP2C19, excepto cuando se considere estrictamente necesario.

Efectos sobre la agregación plaquetaria

Dos estudios recientes revisados por las agencias europeas de medicamentos, sobre la influencia de Esomeprazol en la farmacocinética y el efecto antiagregante de Clopidogrel, muestran que la asociación de Clopidogrel con Esomeprazol reduce de forma significativa la inhibición de la agregación plaquetaria de Clopidogrel y la biodisponibilidad de su metabolito activo, incluso separando 12 horas la administración de ambos fármacos. Los estudios realizados confirman que Esomeprazol puede reducir los niveles del metabolito activo de Clopidogrel y reducir su efecto antiagregante, apoyando la existencia de una interacción entre Clopidogrel y Esomeprazol.

No todos los componentes del grupo inhiben en la misma extensión la isoenzima CYP2C19; estudios in vivo indican que la mayor inhibición de esta isoenzima se observa con Esomeprazol.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol provocó un aumento del 32 % en el área bajo la curva concentración plasmática tiempo (ABC) y una prolongación de la vida media de eliminación (t ½) del 31 % pero no un aumento significativo en los niveles plasmáticos pico de Cisapride. El intervalo QTc levemente prolongado observado luego de la administración de Cisapride solo, no se prolongó más cuando se suministró Cisapride en combinación con Esomeprazol. Esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes en las farmacocinéticas de Amoxicilina, Quinidina o Warfarina.

Efectos sobre antirretrovirales

Se han notificado interacciones entre el Esomeprazol 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 Esomeprazol puede modificar la absorción del antirretroviral. Otro posible mecanismo de interacción es por conducto de la CYP2C19. Tras su coadministración con el Esomeprazol, 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 Esomeprazol. Dado que el Esomeprazol tienen efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares, no se recomienda la coadministración del Esomeprazol con antirretrovirales como el Atazanavir y el Nelfinavir.

Efectos de otras drogas en la farmacocinética del Esomeprazol:

Esomeprazol es metabolizado por la CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomi-

tante de Esomeprazol y un inhibidor de la CYP3A4, Claritromicina (500 mg dos veces al día), produce una duplicación del ABC. No es necesario el ajuste de la dosis de Esomeorazol.

Embarazo y lactancia:

No hay datos clínicos disponibles de Esomeprazol en mujeres embarazadas.

Estudios en animales con Esomeprazol no demostraron efectos nocivos directos o indirectos respecto al desarrollo embrional/fetal. Estudios en animales con la mezda racémica no evidenciaron efectos nocivos directos o indirectos en relación al embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener cuidado en la prescripción a mujeres embarazadas.

No se sabe si Esomeprazol es excretado en la leche materna.

No se han efectuado estudios en mujeres que amamantan. Por lo tanto Esomeprazol no debería ser utilizado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

No se han observado efectos.

REACCIONES ADVERSAS:

En estudios clínicos con Esomeprazol se han observado las siguientes reacciones adversas. En ningún caso se encontró relación con la dosis.

Comunes (Frecuencia > 1:100, < 1:10): Cefalea, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, náuseas vómitos y constipación.

Poco comunes (Frecuencia > 1:1000 y < 1:100): Dermatitis, prurito, urticaria, vértigo, seguedad bucal.

Las siguientes reacciones adversas a la droga han sido observadas con el racemato (Omeprazol) y pueden ocurrir con Esomeprazol.

Sistema nervioso central y periférico: Parestesia, somnolencia, insomnio, vértigo. Confusión mental reversible, agitación, agresión, depresión y alucinaciones, predominantemente en pacientes gravemente enfermos.

Endócrino: Ginecomastia.

Gastrointestinal: Estomatitis y candidiasis gastrointestinal.

Hematológico: Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia.

Hepático: Aumento de las enzimas hepáticas, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática severa preexistente, hepátitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática. Musculoesquelético: Artralgia, debilidad muscular y mialgia.

Piel: Rash, fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN), alopecia.

Otros: Malestar. Reacciones de hipersensibilidad, ej. angioedema, fiebre, broncoespasmo, nefritis intersticial y shock anafiláctico. Aumento de la sudoración, edema periférico, visión borrosa, alteraciones en el gusto e hiponatremia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Hasta ahora no hay experiencia con sobredosis. Los datos son limitados, pero dosis únicas de 80 mg de Esomeprazol no trajeron consecuencias. No se conoce un antidoto específico. Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas generales de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosficación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

CONSERVACIÓN:

Conservar en el envase original. A temperaturas inferiores a los 30 °C.

PRESENTACION:

ESOMEPRA 20 mg:

Envases conteniendo 7 y 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

ESOMEPRA 40 mg:

Envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SIDUS S.A.

Adm.: Av. Dardo Rocha 944, Martínez, Pcia. de Bs. As. Lab.: Ruta 8, Km. 60, calle 12 Nº 985, Pilar, Pcia. de Bs. As. Director Técnico: Nestor J. Tessore, Farmacéutico. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.645



53 451 0419