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, fenitoína, 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 depuración 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.
En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Ezomeprazol provocó un aumento del 32 % en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (ABC) y una prolongación de la vida media de eliminación (t1/2) 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 de otras drogas en la farmacocinética del Esomeprazol:
Esomeprazol es metabolizado por la CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de la CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces el día), produce una duplicación del ABC. No es necesario el ajuste de la dosis de Esomeprazol.

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 mezcla 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 es han observado las siguientes reacciones adversas. En ningún caso se encontró relación con la dosis.
Comunes (Frecuencia > 1:100 y < 1:10):
Cefalea, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, náuseas/vómitos y constipación.
Poco comunes (Frecuencia > 1: 1000 y < 1: 100): dermatitis, prurito, urticaria, vértigo, sequedad 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, hepatitis 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 antídoto 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 sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez:
Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas:
Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Presentaciones
Esomax 20 y 40 mg: Envases con 14, 28, y 42 cápsulas.

Modo de conservación y almacenamiento
Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 52475
Dirección Técnica: Liliana Vallés, Farmacéutica.

QUESADA FARMACEUTICA

QUESADA FARMACEUTICA S.A.
Saavedra 363 (B 1704FIC) Ramos Mejía - Pcia. de Buenos Aires - Argentina
Telefax: (54 11) 4658-0871

I0202-2

Esomax®
Esomeprazol
20 mg - 40 mg
CAPSULAS

Industria Argentina — Venta bajo receta

Fórmulas cualicuantitativas
ESOMAX 20 mg
Cada cápsula contiene: Esomeprazol 20 mg, (como magnésico hidratado), Azúcar 31,10 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 9,50 mg, Polisorbato 80 1.25 mg, Talco 6,20 mg, Trietilcitrato 3,95 mg, Eudragit L30 D55 26,25 mg.
ESOMAX 40 mg
Cada cápsula contiene: Esomeprazol 40 mg, (como magnésico hidratado), Azúcar 62,20 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 19,00 mg, Polisorbato 80 2,50 mg, Talco 12,40 mg, Trietilcitrato 7,90 mg, Eudragit L30 D55 52,50 mg.

Acción terapéutica
Inhibidor de la secreción ácida.

Indicaciones
Esomeprazol está indicado para:
Enfermedad de Reflujo gastroesofágico (GERD)
-tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
-tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas.
-tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD).
En combinación con regímenes de terapia antibacteriana apropiados para la erradicación de Helicobacter Pylori y
-tratamiento de la úlcera duodenal asociada a Helicobacter Pylori.
-prevención de recaídas de úlcera péptica en pacientes con úlcera asociada a Helicobacter Pylori.

Acción farmacológica
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 ABC 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 Helicobacter 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 y son benignos y aparentemente reversibles.
Propiedades farmacocinéticas
Absorción y distribución: Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica.
La conversión in vivo al R isómero 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 es 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 varía 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 metabolítos no 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 (GERD)
- 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 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD): 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 úlcera duodenal asociada a Helicobacter Pylori:
- Prevención de la recidiva de úlcera 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: 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 sustituídos 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,