

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

AMABLY®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Esomeprazol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Cada cápsula de liberación retardada contiene:

Esomeprazol magnésico trihidratado equivalente a	40 mg
de Esomeprazol	
Excipiente cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

AMABLY® es una cápsula de liberación retardada que contiene 40 mg de Esomeprazol como ingrediente activo, el cual está indicado en el alivio de síntomas gastrointestinales superiores, cicatrización y mantenimiento de lesiones en pacientes que requiere la reducción de la secreción de ácido.

AMABLY® 40 mg se utiliza como tratamiento inicial en:

- Control de los síntomas y curación de las lesiones relacionadas con el ácido gástrico, incluida gastritis aguda y crónica.
- Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE): tratamiento sintomático de ERGE; cicatrización de esofagitis por reflujo; prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo de esofagitis cicatrizada.
- Cicatrización de úlceras pépticas no asociadas a *H. pylori*.
- Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos AINEs selectivos para COX-2.
- Prevención en pacientes con riesgo elevado de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos AINEs selectivos para COX-2.
- Estados patológicos de hipersecreción considerando síndrome de Zollinger-Ellison e hipersecreción idiopática.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con bajas dosis (75-325 mg) de ácido acetilsalicílico (aspirina) en pacientes con riesgo.

Está indicado para el tratamiento a largo plazo para:

- Evitar recurrencias en esofagitis cicatrizada.
- Control de los síntomas de la ERGE.
- Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos AINEs selectivos para COX-2.
- Prevención en pacientes con riesgo elevado de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos AINEs selectivos para COX-2.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con bajas dosis (75-325 mg) de ácido acetilsalicílico (aspirina) en pacientes con riesgo.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción y distribución: Esomeprazol es lábil al ácido y se administra generalmente como gránulos de capa entérica. La conversión in vivo al R-isómero es insignificante. La absorción de Esomeprazol es rápida, con una concentración plasmática máxima en una a dos horas después de la toma. Su biodisponibilidad absoluta es de 64% después de una sola dosis de 40 mg y se incrementa a 89% después de dosis repetidas una vez al día. Para 20 mg los valores correspondientes son 50 y 68%, respectivamente. El volumen aparente de distribución en personas sanas es de aproximadamente 0.22 L/kg. La unión de Esomeprazol a las proteínas plasmáticas es de 97% aproximadamente.

El efecto de Esomeprazol sobre la acidez intragástrica no sufre ninguna influencia, no obstante que la ingestión de alimentos retrasa y disminuye la absorción del mismo.

Metabolismo y excreción: Esomeprazol se metaboliza por completo a través del sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo es dependiente de la isoforma CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilo y desmetil del Esomeprazol. La parte remanente depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de Esomeprazol sulfona, el metabolito principal en el plasma.

Los parámetros siguientes reflejan principalmente la farmacocinética en sujetos con enzima CYP2C19 funcional, metabolizadores extensos.

La depuración plasmática total es 17 L/h aproximadamente después de una sola dosis y de 9 L/h después de la administración repetida. La vida media de depuración plasmática es cercana a 1.3 horas después de una dosis repetida diariamente. El Área Bajo la Curva (ABC) concentración-tiempo aumenta con la administración repetida de Esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y resulta en una relación no-lineal-dosis-ABC después de la administración repetida. Esta dependencia dosis-tiempo es debida al decremento del metabolismo de primer paso y a la eliminación sistémica, probablemente, causada por una inhibición de la enzima CYP2C19 por el Esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre las dosis sin que exista tendencia a la acumulación durante la administración de una vez al día.

Los metabolitos principales de Esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción de ácido gástrico. Casi el 80% de una dosis oral de Esomeprazol es excretada como metabolitos en la orina y el remanente en heces. Menos del 1% del medicamento es encontrado en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes: Aproximadamente 3% de la población son metabolizadores lentos que carecen de la enzima CYP2C19 funcional, por lo que es probable que en estos individuos el metabolismo de Esomeprazol sea catalizado mediante CYP3A4. Después de administrar 40 mg diarios de Esomeprazol, el ABC concentración-tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos que tienen la enzima funcional CYP2C19 (metabolizadores extensos). Las concentraciones plasmáticas promedio aumentaron alrededor del 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de administración.

El metabolismo de Esomeprazol no cambia de manera significativa en sujetos de edad avanzada (71-80 años).

Después de una dosis de 40 mg, el ABC promedio de concentración plasmática-tiempo es aproximadamente 30% mayor en mujeres que en hombres. No hay diferencias con respecto al sexo en las dosis subsecuentes de una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de Esomeprazol.

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL

El metabolismo de Esomeprazol en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada puede estar afectado. El nivel metabólico disminuye en pacientes con insuficiencia hepática severa dando como resultado un aumento al doble del ABC concentración plasmática-tiempo de Esomeprazol. De ahí que no deba excederse de 20 mg en pacientes con insuficiencia hepática severa. Esomeprazol o sus metabolitos no muestran ninguna tendencia a acumularse en la dosis de una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con disminución de la función renal. Debido a que el riñón es el responsable de la excreción de los metabolitos de Esomeprazol, pero no de la eliminación del fármaco precursor, no se espera que el metabolismo de Esomeprazol cambie en pacientes con daño de la función renal.

Después de la administración de dosis repetidas de Esomeprazol 20 mg y 40 mg en adolescentes de 12 a 18 años, la exposición total (ABC) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma del fármaco (T_{máx}) fueron similares a las observadas en adultos para ambas dosis de Esomeprazol.

Después de la administración de dosis repetidas de 10 mg y 20 mg de Esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma del fármaco (T_{máx}) para la dosis de 10 mg fueron similares en niños de 1 a 11 años de edad y para la dosis de 20 mg el ABC observada fue similar en adolescentes de 12 a 18 años y en adultos. Con la dosis de 20 mg se observó una mayor exposición en niños de 6 a 11 años en comparación con adolescentes de 12 a 18 años y en adultos.

Se observó una exposición insuficiente en niños de 5 años de edad con la administración de dosis repetidas de Esomeprazol 5 mg.

Después de la administración de dosis repetidas de 1.0 mg/kg de Esomeprazol en niños entre 1 y 11 meses de edad, la exposición (ABC) fue ligeramente más elevada que la observada después de 0.5 mg/kg de Esomeprazol en niños menores de 1 mes de edad, pero similar a la observada después de 10 mg en niños menores de 1 a 11 años y con 20 mg en adultos, así como también en adolescentes de 12 a 18 años.

Propiedades farmacodinámicas: Esomeprazol es el S-isómero de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico y selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Ambos isómeros R- y S- de omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Sitio y mecanismo de acción: Esomeprazol es una base débil que se concentra y convierte en la forma activa en el ambiente altamente ácido del canalículo secretor de la célula parietal, en donde inhibe la enzima H⁺K⁺-ATPasa- (bomba de ácido), así como la secreción basal y estimulada.

Efecto en la secreción de ácido gástrico: Después de la administración oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el inicio del efecto se presenta en una hora. La administración repetida de 20 mg de Esomeprazol una vez al día durante cinco días, disminuye en un 90% la producción media de ácido después de la estimulación de pentagastrina cuando se mide 6-7 horas después de la administración en el día cinco.

Después de cinco días de dosis diaria de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el pH intragástrico se mantuvo arriba de 4 por un tiempo promedio de 13 a 17 horas, en pacientes con ERGE sintomática monitorizados por 24 horas. En el cuadro I se muestran las proporciones de pacientes que mantuvieron un pH superior a 4 por al menos 8, 12 y 16 horas.

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL

Cuadro I. Porcentaje de pacientes con pH > 4

	pH>4 al menos 8 horas	pH>4 al menos 12 horas	pH>4 al menos 16 horas
Amably® 20 mg	76%	54%	24%
Amably® 40 mg	97%	92%	56%

Usando el ABC como parámetro subrogado de la concentración en plasma, se ha mostrado una relación entre la inhibición de la secreción de ácido y la exposición al fármaco.

Después de la administración repetida de 0.5 mg/kg y 1.0 mg/kg de Esomeprazol a niños menores de un mes y de 1 a 11 meses de edad respectivamente, el efecto del pH intragástrico se expresa como un cambio en el porcentaje del tiempo con pH intragástrico mayor a 4, es similar a lo observado en la línea basal después de 20 mg de Esomeprazol en adultos. Adicionalmente, 0.5 mg/kg y 1.0 mg/kg de Esomeprazol en niños menores de un mes y de 1 a 11 meses respectivamente, resulta en una reducción significativa en la exposición esofágica al ácido.

Efectos terapéuticos de la inhibición de ácido: La cicatrización de esofagitis por reflujo con Esomeprazol 40 mg diarios se presenta en 78% de los pacientes a las cuatro semanas aproximadamente, y en 93% después de ocho semanas.

Una semana de tratamiento con Esomeprazol 20 mg dos veces al día y antibióticos apropiados, tiene como resultado la erradicación efectiva de *H. pylori* en aproximadamente 90% de los pacientes.

Después del tratamiento de erradicación no es necesario continuar con monoterapia subsecuente de antisecretores para la curación efectiva de la úlcera, y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 764 pacientes recibieron 80 mg de Esomeprazol administrados en bolo seguidos por una infusión continua durante 71.5 horas y posteriormente un tratamiento oral continuo con Esomeprazol 40 mg durante 27 días. Después de 7 y 30 días de tratamiento, la incidencia de resangrado fue de 7.2% en el grupo de tratamiento contra 12.9% en el grupo del placebo y de 7.7% contra 13.6%, respectivamente.

Otros efectos relacionados a la inhibición del ácido: Durante el tratamiento con medicamentos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido. También la cromogranina A (CgA) aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica. El aumento del nivel de CgA puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendócrinos. Los reportes indican que los tratamientos con inhibidores de la bomba de protones deben suspenderse de 5 a 14 días antes de la determinación de CgA. Las determinaciones deben ser repetidas si los niveles no han sido normalizados para ese entonces.

En algunos pacientes se ha observado un incremento en la cantidad de células enterocromafines probablemente relacionado al aumento en los niveles de gastrina sérica durante el tratamiento a largo plazo con Esomeprazol. Estos hallazgos se consideraron sin relevancia clínica.

Durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos antisecretores se han reportado quistes gástricos glandulares con mayor frecuencia. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácido, son benignos y aparentemente reversibles.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

La disminución de la acidez gástrica debida a cualquier medio, incluyendo a los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el conteo de bacterias que se encuentran normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un ligero incremento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente *Clostridium difficile*.

Estudios clínicos comparativos: En un estudio cruzado de 5 vías, el perfil de pH intragástrico de Esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg y rabeprazol 20 mg una vez al día fue evaluado en 24 pacientes sintomáticos de ERGE. Al día 5 el pH intragástrico se mantuvo por arriba de 4.0 para 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 ($p < 0.001$ para las diferencias entre Esomeprazol y los otros comparadores). Esomeprazol también proporcionó un porcentaje significativamente mayor de pacientes con pH intragástrico mayor de 4.0 por más de 12 horas en comparación a otros inhibidores de la bomba de protones ($p < 0.05$).

Pacientes que requieren terapia con AINEs:

Tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores asociados a la terapia con AINEs: Esomeprazol mostró ser significativamente mejor que el placebo en pacientes con tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores tanto con medicamentos AINEs no selectivos como selectivos para COX-2.

Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINEs: Esomeprazol fue significativamente mejor que ranitidina para curar úlceras gástricas en pacientes tratados con AINEs, incluyendo AINEs selectivos para COX-2.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con el tratamiento con AINEs en pacientes en riesgo: Esomeprazol fue significativamente mejor que placebo en la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con el tratamiento con AINEs en pacientes que están siendo tratados con AINEs, incluyendo AINEs selectivos para COX-2.

Pacientes que requieren terapia continua con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (aspirina): En la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (aspirina) en pacientes con riesgo.

Esomeprazol fue significativamente mejor que el placebo en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes en riesgo que utilizan ácido acetilsalicílico (aspirina) (historia previa de úlcera, edad > 60 años con antecedentes de enfermedad coronaria arterial o edad >65 años).

6. CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad a Esomeprazol, benzimidazoles sustituidos, o cualquier otro componente de la fórmula.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida significativa de peso no voluntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o existe úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de malignidad, ya que el tratamiento con Esomeprazol puede aliviar los síntomas y retardar el diagnóstico.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

Pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente aquellos tratados por más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia.

Los pacientes con tratamiento por razón necesaria deben ser instruidos para contactar a su médico si sus síntomas cambian de características. Cuando se prescribe Esomeprezol por razón necesaria, deben considerarse las posibles interacciones con otros fármacos, debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de Esomeprezol que pueden ocurrir (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Cuando se prescribe Esomeprezol para la erradicación de *Helicobacter pylori* deben considerarse posibles interacciones con los componentes de la terapia triple. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4, de ahí que las contraindicaciones e interacciones de claritromicina deban considerarse en la terapia triple cuando se usan otros medicamentos que se metabolizan vía CYP3A4, como cisaprida.

No se recomienda la administración concomitante de Esomeprezol con medicamentos como atazanavir y nelfinavir (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Los resultados de los estudios realizados en sujetos sanos han demostrado interacción farmacocinética/farmacodinámica entre clopidogrel (300 mg de dosis de carga / 75 mg dosis de mantenimiento diario) y Esomeprezol (40 mg al día por V.O.) que resulta en una reducción de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40%, y en una disminución de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria (ADP inducida) en un promedio del 14%. Basándose en estos datos, el uso concomitante de Esomeprezol y clopidogrel debe evitarse (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Algunos estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) puede estar asociada con un pequeño incremento en el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis. Sin embargo, en otros estudios observacionales similares no fue encontrado tal incremento en el riesgo.

En estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con omeprazol y Esomeprezol (incluyendo dos estudios a largo plazo abiertos a más de 12 años), realizados por un patrocinador, no hay indicación de que los IBP's estén asociados con fracturas por osteoporosis.

Aunque no se ha establecido una relación causal entre Omeprazol/esomeprezol y fracturas por osteoporosis, a los pacientes con riesgo a desarrollar osteoporosis o fracturas por osteoporosis se les recomienda realizar un monitoreo clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas actuales para estas condiciones.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria: Con Esomeprezol no hay probabilidades de que se afecte la capacidad de manejar u operar maquinaria.

8. PRECAUCIONES Y RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Embarazo

Existen datos clínicos limitados de Esomeprezol en el embarazo. Estudios clínicos en animales con Esomeprezol no indican efectos dañinos directos o indirectos en el desarrollo del embrión o feto. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos dañinos directos o indirectos en el embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al prescribirlo durante el embarazo.

Lactancia

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL

No se sabe si Esomeprazol es excretado en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia, de ahí que Esomeprazol no deba ser utilizado durante la misma.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Las siguientes definiciones de frecuencia son utilizadas: común ($\geq 1/100$), poco común (entre $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara (entre $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$).

A continuación, se enlistan las reacciones adversas que se han identificado o sospechado en el programa de estudios clínicos con Esomeprazol y/o durante la comercialización; sin embargo, ninguna dependió de la dosis.

Tabla de reacciones adversas al medicamento.

Frecuencia	Sistema afectado	Reacción
Común ($\geq 1/100$)	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea.
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náusea/vómito, estreñimiento.
Poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Trastornos del metabolismo y nutrición	Edema periférico.
	Trastornos psiquiátricos	Insomnio.
	Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, parestesia, somnolencia.
	Trastornos del oído y laberinto	Vértigo.
	Trastornos gastrointestinales	Boca seca.
	Trastornos hepático-biliares	Aumento de enzimas hepáticas.
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis, prurito, urticaria, exantema.
Rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$)	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia.
	Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, angioedema y reacción/shock anafiláctico.
	Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiponatremia.
	Trastornos psiquiátricos	Agitación, confusión, depresión.
	Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto, Convulsiones.
	Trastornos oculares	Visión borrosa.
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinal	Broncoespasmo, Neumonía.
	Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal.
	Trastornos hepático-biliares	Hepatitis con y sin ictericia.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, fotosensibilidad.
	Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y huesos	Artralgia, mialgia.
	Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar, hiperhidrosis.
Muy rara (< 1/10,000)	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Agranulocitosis, pancitopenia.
	Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipomagnesemia; hipomagnesemia severa puede resultar en hipocalcemia. Hipomagnesemia puede resultar también en hipopotasemia.
	Trastornos psiquiátricos	Agresión, alucinación.
	Trastornos gastrointestinales	Colitis microscópica.
	Trastornos hepático-biliares	Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática.
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
	Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y huesos	Debilidad muscular.
	Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial.
	Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Ginecomastia.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Efectos de Esomeprazol en la farmacocinética de otros medicamentos: La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con Esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones puede disminuir o incrementar la absorción de otros medicamentos cuya absorción depende del pH gástrico. Al igual que con otros fármacos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir, mientras que la absorción de medicamentos como digoxina puede aumentar durante el tratamiento con Esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada 10 sujetos).

Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima que lo metaboliza. La administración concomitante de Esomeprazol 30 mg y diazepam resultó en una disminución del 45% en la depuración de este último por la CYP2C19. Esta interacción probablemente no tiene relevancia clínica. La administración concomitante de Esomeprazol 40 mg y fenitoína en pacientes epilépticos incrementó un 13% la concentración plasmática de esta última, no fue necesario ajustar la dosis en este estudio. La administración concomitante de Esomeprazol 40 mg a pacientes tratados con warfarina demostró que, a pesar de una ligera elevación en la concentración plasmática mínima del R-isómero menos potente de warfarina, los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, en la postcomercialización se han reportado casos clínicamente significativos de INR

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

(International Normalized Ranges) elevado durante el tratamiento concomitante con warfarina. Por consiguiente, se recomienda estrecho monitoreo al iniciar o terminar un tratamiento con warfarina u otros derivados de cumarina.

Los resultados de los estudios realizados en sujetos sanos han demostrado interacción farmacocinética / farmacodinámica entre clopidogrel (300 mg de dosis de carga / 75 mg dosis de mantenimiento diario) y Esomeprazol (40 mg por vía oral al día) que resulta en una reducción de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40%, y en una disminución máxima de la agregación plaquetaria (ADP inducida) en un promedio del 14%.

Sin embargo, es incierto saber hasta qué punto esta interacción es clínicamente importante. Un estudio prospectivo, aleatorizado (aunque incompleto), estudio en más de 3,760 pacientes comparó placebo con omeprazol 20 mg en pacientes tratados con clopidogrel y ASA y análisis post-hoc no aleatorizado de resultados de estudios clínicos aleatorizados, prospectivos, a gran escala (en más de 47,000 pacientes) no mostró ninguna evidencia de eventos adversos cardiovasculares cuando clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones, incluyendo Esomeprazol, se administraron de manera concomitante.

Los resultados de diversos estudios observacionales son inconsistentes respecto al incremento o no, del riesgo de eventos cardiovasculares tromboembólicos cuando clopidogrel se administra junto con inhibidores de la bomba de protones.

Cuando clopidogrel se administró en combinación de dosis fija con 20 mg de Esomeprazol + 81 mg de ASA comparado con clopidogrel en monoterapia en un estudio con sujetos sanos, hubo una disminución en la exposición de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición de la agregación plaquetaria (ADP inducida) en estos sujetos fue similar en los grupos de clopidogrel y clopidogrel + la combinación de (Esomeprazol + ASA), probablemente debido a la administración concomitante de ASA a bajas dosis.

Omeprazol y Esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. En un estudio cruzado con sujetos sanos donde se administró omeprazol a dosis de 40 mg, aumentó la C_{max} y el ABC de cilostazol en un 18% y 26%, respectivamente, uno de sus metabolitos activos en un 29 y 69%, respectivamente.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de Esomeprazol 40 mg con cisaprida aumentó 32% el ABC concentración plasmática-tiempo y un 31% la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), pero sin un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida. El ligero aumento en el intervalo QTc observado después de la administración de cisaprida sola no fue observado cuando se administró en combinación con Esomeprazol (véase Precauciones generales).

Se ha reportado que la administración concomitante de Esomeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus.

Cuando se administra junto con inhibidores de la bomba de protones, se ha reportado que se incrementan los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Con la administración de altas dosis de metotrexato, se puede considerar la suspensión temporal de Esomeprazol.

Se ha reportado que omeprazol interactúa sobre medicamentos antirretrovirales. La importancia clínica y los mecanismos detrás de las interacciones reportadas no siempre se conocen. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción del medicamento antirretroviral. Otros posibles mecanismos de interacción son vía CYP2C19. Para algunos medicamentos antirretrovirales como atazanavir y nelfinavir, se ha reportado disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, por

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

lo que no se recomienda la administración concomitante. Para otros medicamentos antirretrovirales como saquinavir, se ha reportado un incremento en los niveles plasmáticos. Existen también algunos medicamentos antirretrovirales para los cuales se han reportado niveles plasmáticos sin cambio cuando se administran con omeprazol. Debido a la similitud de los efectos farmacodinámicos y de las propiedades farmacocinéticas entre omeprazol y Esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con Esomeprazol y medicamentos antirretrovirales como atazanavir y nelfinavir.

Esomeprazol ha mostrado no tener efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

En estudios de evaluación de la administración concomitante de Esomeprazol y naproxeno (AINE no selectivo) o rofecoxib (AINE selectivo para COX-2) no se encontraron interacciones clínicamente importantes.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de Esomeprazol: Esomeprazol es metabolizado por la CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día) aumenta al doble el (ABC) de Esomeprazol. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4, como voriconazol, puede dar como resultado un aumento de la exposición a Esomeprazol a más del doble. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis de Esomeprazol en ninguna de las dos situaciones.

Los fármacos que inducen CYP2C19 o CYP3A4 o ambas (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden llevar a la disminución de los niveles séricos de Esomeprazol al aumentar su metabolismo.

11. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

No existen datos de alteraciones en pruebas de laboratorio.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Estudios preclínicos de toxicidad, genotoxicidad y toxicidad reproductiva basados en estudios convencionales de dosis repetidas no indican que exista riesgo particular para los humanos. En estudios de carcinogénesis en ratas con la combinación racémica se han observado células gástricas ECL y células carcinoides. Estos efectos gástricos en las ratas son resultado de hipergastrinemia sostenida secundaria, debida a la reducción en la producción de ácido gástrico y se han observado en ratas después del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

Después del tratamiento con Esomeprazol, no hubo toxicidad inesperada y/u otros efectos en ratas o perros en periodo neonatal, durante la lactancia ni después del destete, comparados con aquéllos observados previamente en animales adultos. Tampoco hubo algún hallazgo que indicara que los animales recién nacidos/jóvenes son más susceptibles a desarrollar cambios proliferativos en la mucosa gástrica después del tratamiento con Esomeprazol. Así, no hubo hallazgos de toxicidad juvenil en estos estudios que indiquen algún riesgo específico en la población pediátrica.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Las cápsulas deben ser deglutidas enteras con medio vaso de agua.

Tomar 1 hora antes de los alimentos.

No deben ser masticadas o trituradas.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

Adultos:

Indicación	Dosis
Control de los síntomas y curación de las lesiones relacionadas con el ácido gástrico	
• Gastritis agudas y crónicas	40 mg diarios.
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	
• Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo	40 mg diarios, cuatro a ocho semanas.
• Cicatrización de esofagitis	40 mg diarios, cuatro a ocho semanas.
• ERGE sintomática sin esofagitis	20 mg diarios, cuatro semanas.*
• Evitar recurrencia en esofagitis cicatrizada	20 mg diarios por tiempo indefinido.
• Tratamiento a largo plazo de la ERGE	40 mg diarios de manera intermitente o 20 mg diarios por tiempo indefinido o 20 mg diarios para control de síntomas cuando el paciente lo requiera por prescripción médica.
Pacientes que requieren terapia con AINEs	
• Tratamiento de síntomas gastrointestinales superiores asociados a la terapia con AINEs	20 mg diarios en pacientes con síntomas gastrointestinales superiores, asociados a la terapia con AINEs. Si el control de los síntomas no se alcanza después de 4 semanas, se debe profundizar en el diagnóstico.
• Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINEs	20 mg o 40 mg diarios, cuatro a ocho semanas.
• Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINEs en pacientes en riesgo	20 mg o 40 mg diarios.
Pacientes que requieren continuar en terapia con ácido acetilsalicílico de dosis baja	
• Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (Aspirina) en pacientes en riesgo	20 mg o 40 mg diarios.
Erradicación de <i>H. pylori</i>	
• Cicatrización de úlceras duodenales	20 mg o 40 mg en combinación con los antibióticos apropiados.
• Prevenir recaídas en úlceras pépticas asociadas a <i>H. Pylori</i>	Clarithromicina 500 mg dos veces al día por 7 días + amoxicilina 1,000 mg dos veces al día por 7 días + 40 mg por 14 días
• Cicatrización de úlceras pépticas no asociadas a <i>H. pylori</i>	40 mg diarios cuatro a ocho semanas.
• Dispepsia no ulcerosa	20 mg diarios a corto plazo.
• Tratamiento sintomático de pirosis, disfagia, regurgitaciones (agruras) dolor epigástrico, gastritis	20 mg diarios a corto plazo.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

Estados patológicos de hipersecreción considerando síndrome de Zollinger-Ellison e hipersecreción idiopática	Dosis inicial, 40 mg dos veces al día. La dosis puede ajustarse y continuarse por el tiempo que se prescriba. Dosis de hasta 120 mg pueden ser administradas.
---	---

* Si los síntomas persisten después de cuatro semanas, debe investigarse al paciente con mayor profundidad. Una vez que los síntomas han desaparecido, el control subsecuente de los mismos puede conseguirse con un tratamiento por razón necesaria de 20 mg una vez al día.

Adolescentes de 12-18 años:

Indicación	Dosis
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	
• Tratamiento sintomático de esofagitis	40 mg diarios, cuatro a ocho semanas.
• Cicatrización de esofagitis	40 mg diarios, cuatro semanas.
• ERGE sintomática sin esofagitis	20 mg diarios, cuatro semanas.
• Evitar recurrencia en esofagitis cicatrizada	20 mg diarios.
• Tratamiento a largo plazo de la ERGE	20 mg diarios por tiempo indefinido o 20 mg diarios para control de síntomas cuando el paciente lo requiera bajo supervisión médica.
Tratamiento de la úlcera duodenal asociada con <i>H. pylori</i>	20 mg dos veces al día durante una semana o hasta dos semanas y el uso de antibióticos apropiados.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, éstos deben ser tratados con precaución (véase *Farmacocinética y Farmacodinamia*).

Insuficiencia hepática: No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática severa, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg diarios de Esomeprazol (véase *Farmacocinética y Farmacodinamia*).

Ancianos: No se requiere ajuste de dosificación.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

Los síntomas descritos con relación a sobredosis deliberada (experiencia limitada de dosis arriba de 240 mg) son transitorios. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol es un compuesto que se une completamente a proteínas plasmáticas, por lo tanto, no es dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas de soporte generales.

15. PRESENTACIONES.

Caja con frasco con 7, 14, 28 o 30 cápsulas de 40 mg.
Frasco con 7, 14, 28 o 30 cápsulas de 40 mg.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO.

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA
AMABLY® (F.F. CÁPSULA)
ESOMEPRAZOL**

Consérvase el envase bien cerrado a no más de 25 °C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica

Contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvase dentro del envase.

Este medicamento contiene Azul No. 1, que puede producir reacciones de hipersensibilidad, no debe tomar este medicamento si usted es alérgico a cualquiera de sus componentes.

No se deje al alcance de los niños

El uso de este medicamento durante el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico.

En caso de presentar alguna sospecha de reacción adversa al medicamento, favor de reportarla a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@siegfried.com.mx o al teléfono 800-800-22-55.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.

Calle 2 No. 30, Fracc. Ind. Benito Juárez,

C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México

19. NÚMERO DE REGISTRO.

Reg. No. 233M2019 SSA IV

® Marca Registrada