



TRONIUM® 40

Esomeprazol

FORMULACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

F.F. Cápsula

Cada cápsula contiene:

Esomeprazol magnésico
trihidratado equivalente a..... 40.0
mg

de Esomeprazol

Excipiente cbp

.....1 cápsula

Indicaciones terapéuticas.

TRONIUM® 40 está indicado en: Alivio de síntomas gastrointestinales superiores, cicatrización y mantenimiento de lesiones en pacientes que requieren la reducción de la secreción de ácido.

TRONIUM® 40 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.
- Después del tratamiento con esomeprazol IV: mantenimiento de hemostasis y prevención de resangrado de úlceras gástricas o duodenales.

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad conocida a esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro componente de la formulación.



Precauciones generales.

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso significativa no intencional, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena), y cuando se sospeche o exista la presencia de úlcera gástrica, debe excluirse la posibilidad de malignidad, ya que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente aquéllos 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 esomeprazol por razón necesaria, deben considerarse las posibles interacciones con otros fármacos, debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de esomeprazol que pueden ocurrir (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Cuando se prescribe esomeprazol 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 esomeprazol con medicamentos tales como atazanavir y nelfinavir.

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 diaria) y esomeprazol (40 mg al día por V.O.) que resulta en una reducción de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio de 40%, y en una disminución de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria (ADP inducida) en un promedio de 14%. Basándose en estos datos, el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel debe evitarse (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 diaria) y esomeprazol (40 mg al día por V.O.) que resulta en una reducción de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio de 40%, y en una disminución de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria (ADP inducida) en un promedio de 14%. Basándose en estos datos, el uso concomitante de esomeprazol 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 esomeprazol (incluyendo dos estudios a largo plazo abiertos a más de 12 años), no hay indicación de que los IBP's estén asociados con fracturas por osteoporosis.

Aunque no se ha establecido una relación causal entre omeprazol/esomeprazol 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: No es probable que esomeprazol afecte la habilidad para conducir automóviles o usar maquinaria.



Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo: Existen datos clínicos limitados de esomeprazol en el embarazo. Estudios en animales con esomeprazol 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: No se sabe si esomeprazol es excretado en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia, de ahí que TRONIUM® 40 no deba ser utilizado durante la misma.

Reacciones secundarias y adversas.

Embarazo: Existen datos clínicos limitados de esomeprazol en el embarazo. Estudios en animales con esomeprazol 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.

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

Reacciones adversas al medicamento		
Frecuencia	Sistema afectado	Reacción
Común ($\geq 1/100$)	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea.
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas/vómito, estreñimiento.
Poco común ($> 1/1,000$ 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 ($> 1/10,000$ 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.
	Trastornos oculares	Visión borrosa.
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinal	Broncoespasmo.
	Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal.
	Trastornos hepático-biliares	Hepatitis con y sin ictericia.
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, fotosensibilidad.



Reacciones adversas al medicamento		
Frecuencia	Sistema afectado	Reacción
	Trastornos musculoesqueléticos, tejido conjuntivo 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 conjuntivo y huesos	Debilidad muscular.
	Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial.
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Ginecomastia.	

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 10% (hasta 30% en dos de cada 10 sujetos).

Esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima que lo metaboliza. La administración concomitante de esomeprazol 30 mg y diazepam resultó en una disminución de 45% en la depuración de este último por CYP2C19. Esta interacción probablemente no tiene relevancia clínica. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg y fenitoína en pacientes epilépticos incrementó 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 post-comercialización se han reportado casos clínicamente significativos de INR (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 diaria) 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 de 40%, y en una disminución máxima de la agregación plaquetaria (ADP inducida) en un promedio de 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 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 $C_{máx}$ y el AUC de cilostazol en 18 y 26%, respectivamente, uno de sus metabolitos activos en 29 y 69%, respectivamente.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de esomeprazol 40 mg con cisaprida aumentó 32% el AUC concentración plasmática-tiempo y 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 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 (AINEs no selectivo) o rofecoxib (AINEs selectivo para COX-2) no se encontraron interacciones clínicamente importantes.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de esomeprazol: Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día) aumenta al doble el (AUC) 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 ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden llevar a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar su metabolismo.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis 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.

Dosis y vía de administración.

Las cápsulas deben ser deglutidas con líquido, una hora antes de cualquier alimento. No deben ser masticadas o trituradas.

Los pacientes con dificultad para deglutir pueden también abrir la cápsula y vaciar el contenido en medio vaso con agua no carbonatada y, con una agitación manual con movimientos circulares, proceder a ingerir su contenido inmediatamente o en un plazo no mayor a 30 minutos. Una vez realizado lo anterior, enjuagar con la misma cantidad de agua el vaso utilizado y, con una agitación manual con movimientos circulares, proceder a ingerir nuevamente el contenido. Los gránulos no deben masticarse ni triturarse.

Para el caso de pacientes que no pueden deglutir, el contenido de la cápsula puede ser dispersado en agua no carbonatada y administrarse a través de una sonda nasogástrica.

Adultos	
Indicación	Dosis
Control de los síntomas y curación de las lesiones relacionadas con el ácido gástrico	



Adultos	
Indicación	Dosis
• 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.
• Tratamiento a largo plazo de ERGE	40 mg diarios de manera intermitente.
Pacientes que requieren terapia con AINEs	
• Curación de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINEs	40 mg diarios, cuatro a ocho semanas.
• Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINEs en pacientes en riesgo	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	40 mg diarios.
Mantenimiento de hemostasis y prevención de resangrado de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con esomeprazol IV	40 mg diarios cuatro semanas. El periodo de tratamiento oral deberá ser precedido de una terapia de supresión de ácidos con esomeprazol IV 80 mg administrado como infusión en bolo por 30 minutos, seguido por infusión intravenosa continua de 8 mg/h administrados durante 3 días
Cicatrización de úlceras pépticas no asociadas a <i>H. pylori</i>	40 mg diarios cuatro a ocho semanas.
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.

Niños 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.

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.



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. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no tuvieron ningún evento. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol es un compuesto que se une completamente a proteínas plasmáticas, y por lo tanto, no es dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas de soporte generales.

Presentaciones

Caja de cartón con 7, 14 o 28 cápsulas de 40 mg en envase de burbuja.

Leyendas de protección

No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. El uso de este medicamento en el embarazo y lactancia queda bajo responsabilidad del médico. Literatura exclusiva para médicos. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@liomont.com.mx

Nombre y domicilio del laboratorio

Laboratorios Liomont S.A. de C.V.

Adolfo López Mateos No.68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México.

Número de registro del medicamento ante la Secretaría

Reg. Núm. 021M2020 SSA IV

® Marca registrada