CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NEXIUM® 40 mg (Esomeprazol)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión IV
Fortaleza:	40 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA U.K. LIMITED., Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	1-ASTRAZENECA A.B., Södertälje, Suecia. Producto terminado. 2-ASTRAZENECA PHARMACEUTICAL CO. LTD., Jiangsu, China. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-04-208-A02
Fecha de Inscripción:	21 de octubre del 2004
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Esomeprazol (eq. a 42,5 mg de esomeprazol sódico)	40,0 mg
Edetato disódico dihidrato Hidróxido de sodio Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses (ASTRAZENECA A.B., Suecia). 24 meses (ASTRAZENECA PHARMACEUTICAL CO. LTD., China).
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Nexium para inyección e infusión está indicado para

Nexium para inyección e infusión está indicado en adultos para:

Tratamiento antisecretorio gástrico cuando la ruta oral no es posible como, por ejemplo:

Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis y/o síntomas graves de reflujo.

Cicatrización de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociada a la terapia con AINE, en pacientes bajo riesgo.

Prevención de resangrado luego de endoscopia terapéutica por úlceras gástricas o

duodenales sangrantes agudas.

Nexium para inyección e infusión está indicado en niños y adolescentes en edades entre 1-18 años para:

Tratamiento antisecretorio gástrico cuando la ruta oral no es posible como, por ejemplo:

Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis erosiva por reflujo y/o síntomas graves de reflujo.

Contraindicaciones:

La hipersensibilidad a la sustancia activa, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes.

Esomeprazol no debe usarse de forma concomitante con nelfinavir.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.ej. pérdida de peso no intencional y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospeche úlcera gástrica o cuando esta esté presente, debe excluirse la malignidad ya que el tratamiento con Nexium pudiera aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones pudiera llevar a un ligero aumento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* (consulte la sección Farmacodinamia).

Absorción de vitamina B12

Esomeprazol, así como todos los medicamentos bloqueadores del ácido, pudiera reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipo- o aclorhidria. Esto debe considerarse en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para una menor absorción de la vitamina B12 bajo terapia de largo plazo.

Hipomagnesemia

Se ha reportado hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IPP) tales como esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Manifestaciones graves de hipomagnesemia tales como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular pueden ocurrir, pero pudieran empezar insidiosamente y pasar desapercibidas. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró luego del reemplazo de magnesio y de la descontinuación de los IPP. En el caso de pacientes que se espera que se encuentren bajo tratamiento prolongado o que tomen IPP con digoxina o medicamentos que pudieran causar hipomagnesemia (p.ej. diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar medir los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IPP y de forma periódica durante el tratamiento.

Riesgo de fractura

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan en dosis altas y durante períodos largos (>1 año), pudieran aumentar modestamente el riesgo de fractura de cadera, muñecas y de la columna, predominantemente en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pudieran aumentar el riesgo global de fractura en un 10-40%. Una parte de este incremento pudiera deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes bajo riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo con los lineamientos clínicos vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados a casos muy poco frecuentes de LECS. En caso de ocurrir lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y en caso de venir acompañadas por artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato y el profesional de la salud debe considerar interrumpir Nexium. LECS luego del tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones pudiera aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la coadministración de esomeprazol con atazanavir (consulte la sección Interacciones). En caso de que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda un monitoreo clínico cercano en combinación con un aumento en la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir; no debe excederse la dosis de esomeprazol 20 mg.

Esomeprazol es un inhibidor de la CYP2C19. Al momento de iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través de la CYP2C19. Se observa una interacción entre clopidogrel y esomeprazol (consulte la sección Interacciones). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, no se recomienda el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Reacciones adversas cutáneas serias (RACS)

En ocasiones muy poco frecuentes se han notificado reacciones adversas cutáneas serias (RACS), como eritema polimorfo (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS), que pueden poner en peligro la vida, en asociación con el tratamiento con esomeprazol.

Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas de la reacción cutánea grave EM/SSJ/NET/RMESS y deben acudir a su médico de inmediato cuando observen cualquier signo o síntoma que indique su presencia.

Esomeprazol se debe suspender de inmediato ante los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y debe proporcionarse atención médica adicional/vigilancia estrecha según sea necesario.

Los pacientes con EM/SSJ/NET/RMESS no deben volver a tomar esomeprazol.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El aumento en el nivel de cromogranina A (CgA) pudiera interferir con las investigaciones sobre tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, debe interrumpirse el tratamiento de esomeprazol durante al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (consulte la sección Farmacodinamia). En caso de que los niveles de CgA y gastrina no hayan vuelto al rango de referencia luego de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días luego de la cesación del tratamiento con inhibidor de la bomba de protones.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

La cefalea, el dolor abdominal, la diarrea y las náuseas se encuentran entre las reacciones adversas que han sido reportadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos (e igualmente en el uso poscomercialización). Adicionalmente, el perfil de seguridad es similar para las distintas formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos etarios y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se identificaron o se sospechó su existencia en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol administrado oral o intravenosamente y poscomercialización cuando se administró oralmente. Las reacciones se clasificaron de acuerdo con la frecuencia: muy frecuentes ≥1/10; frecuentes ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes ≥1/1,000 a <1/100; inusuales ≥1/10,000 a <1/1,000; muy inusuales <1/10,000; desconocidas (no puede estimarse con base en los datos disponibles).

Clase de sistema órgano	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos en la sangre y en el sistema linfático	Inusuales	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy inusuales	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Inusuales	Reacciones de hipersensibilidad p.ej. fiebre, angioedema y reacción/choque anafiláctico
Trastornos metabólicos y nutricionales	Poco frecuentes	Edema periférico
	Inusuales	Hiponatremia
	Desconocidos	Hipomagnesemia (consulte la sección Advertencias y Precauciones); la hipomagnesemia grave puede correlacionarse con la hipocalcemia. La hipomagnesemia también puede asociarse a la hipocalemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Inusuales	Agitación, confusión, depresión
	Muy inusuales	Agresión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Inusuales	Trastornos en el gusto
Trastornos de la vista	Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Inusuales	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)

	Poco frecuentes	Boca seca
	Inusuales	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Desconocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
Clase de sistema órgano	Frecuencia	Efecto no deseable
	Inusuales	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy inusuales	Falla hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente
Trastornos en la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Reacciones en el sitio de administración*
	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, salpullido, urticaria
	Inusuales	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy inusuales	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
	Desconocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (consulte la sección Advertencias y Precauciones)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Fractura de la cadera, muñeca o columna vertebral (consulte la sección Advertencias y Precauciones)
	Inusuales	Artralgia, mialgia
	Muy inusuales	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy inusuales	Nefritis intersticial: en algunos pacientes, se ha reportado falla renal de forma concomitante
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	Muy inusuales	Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Inusuales	Malestar, aumento en la sudoración

*Se han observado reacciones en el sitio de administración principalmente en un estudio con exposición de altas dosis durante 3 días (72 horas)

Se ha reportado una discapacidad visual irreversible en casos aislados de pacientes con enfermedad crítica que habían recibido omeprazol (el racemato) por inyección intravenosa, especialmente bajo altas dosis, pero no se ha establecido una relación de causalidad.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Reportar presuntas reacciones adversas luego de la autorización del medicamento es importante. Permite un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

Se realizó un estudio aleatorizado, abierto, Población pediátrica multinacional para evaluar la farmacocinético de las dosis intravenosas repetidas durante 4 días de esomeprazol una vez al día en pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad . Se incluyó a un total de 57 pacientes (8 niños en el grupo etario de 1–5 años) para evaluación de seguridad. Los resultados de seguridad son consistentes con el perfil de seguridad conocido de esomeprazol, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Posología y modo de administración:

Adultos

Tratamiento antisecretorio gástrico cuando la ruta oral no es posible.

Los pacientes que no pueden recibir medicamento por vía oral pudieran ser tratados por vía parenteral con 20–40 mg una vez al día. Los pacientes con esofagitis por reflujo deben tratarse con 40 mg una vez al día. Los pacientes tratados sintomáticamente por enfermedad por reflujo deben ser tratados con 20 mg una vez al día.

En el caso de la cicatrización de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE la dosis usual es 20 mg una vez al día. Para la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINE, los pacientes en riesgo deben ser tratados con 20 mg una vez al día.

Usualmente la duración del tratamiento intravenoso es corta y el cambio al tratamiento oral debe hacerse tan pronto como fuere posible.

Prevención del resangrado de úlceras gástricas y duodenales

Luego de la endoscopia terapéutica por úlceras gástricas o duodenales sangrantes agudas, debe administrarse 80 mg como una infusión en bolo durante 30 minutos, seguido por una infusión intravenosa continua de 8 mg/h administrada durante 3 días (72 horas).

El período de tratamiento parenteral debe ser seguido por terapia oral de supresión de ácido.

Inyección

Dosis de 40 mg

Debe administrarse 5 ml de la solución reconstituida (8 mg/ml) como una inyección intravenosa durante un período de al menos 3 minutos.

Dosis de 20 mg

Debe administrarse 2.5 ml o la mitad de la solución reconstituida (8 mg/ml) como una inyección intravenosa durante un período de al menos 3 minutos. Debe desecharse cualquier solución que no se haya utilizado.

Infusión

Dosis de 40 mg

La solución reconstituida debe administrarse como infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos.

Dosis de 20 mg

Debe administrarse la mitad de la solución reconstituida como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos. Debe desecharse cualquier solución que no se haya utilizado.

Dosis en bolo de 80 mg

La solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa continua durante 30 minutos.

Dosis de 8 mg/h

La solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa continua durante un período de 71.5 horas (tasa calculada de infusión de 8 mg/h. Consulte la sección Periodo de validez con respecto a la vida útil de la solución reconstituida).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia de la función renal. Debido a que existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia hepática

ERGE: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, no debe excederse la dosis diaria máxima de 20 mg de Nexium I.V.

Úlceras sangrantes: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, luego de una dosis inicial en bolo de 80 mg de Nexium para infusión, una dosis por infusión intravenosa continua de 4 mg/h durante 71.5 horas pudiera ser suficiente.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Posología

Niños y adolescentes en edades entre 1-18 años

Tratamiento antisecretorio gástrico cuando la ruta oral no es posible

Los pacientes que no pueden recibir medicamento oral pudieran ser tratados por vía parenteral una vez al día, como parte un período completo de tratamiento para la ERGE (consulte las dosis en la tabla más adelante).

Usualmente la duración del tratamiento intravenoso debe ser corta y el cambio al tratamiento oral debe hacerse tan pronto como fuere posible.

Dosis intravenosas recomendadas de esomeprazol

Grupo etario	Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo	Tratamiento sintomático de ERGE
1-11 años	Peso <20 kg: 10 mg una vez al día Peso ≥20 kg: 10 mg o 20 mg una vez al día	10 mg una vez al día
12-18 años	40 mg una vez al día	20 mg una vez al día

Método de administración

Con respecto a las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, consulte la sección de Instrucción de uso y manipulación.

Inyección

Dosis de 40 mg

Debe administrarse 5 ml de la solución reconstituida (8 mg/ml) como una inyección intravenosa durante un período de al menos 3 minutos.

Dosis de 20 mg

Debe administrarse 2.5 ml o la mitad de la solución reconstituida (8 mg/ml) como una inyección intravenosa durante un período de al menos 3 minutos. Debe desecharse cualquier solución que no se haya utilizado.

Dosis de 10 mg

Debe administrarse 1.25 ml de la solución reconstituida (8 mg/ml) como una inyección intravenosa durante un período de al menos 3 minutos. Debe desecharse cualquier solución que no se haya utilizado.

Infusión

Dosis de 40 mg

La solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos.

Dosis de 20 mg

La mitad de la solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos. Debe desecharse cualquier solución que no se haya utilizado.

Dosis de 10 mg

Un cuarto de la solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos. Debe desecharse cualquier solución que no se haya utilizado.

Método de administración

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de materia particulada y decoloración antes de la administración. Solo debe usarse una solución clara.

Exclusivamente para un solo uso.

En caso de que no se requiera todo el contenido reconstituido del frasco, la porción de solución no utilizada debe desecharse de conformidad con los requerimientos locales.

Inyección de 40 mg

Se prepara una solución para inyección (8 mg/ml) añadiendo 5ml de 0.9% de cloruro de sodio para uso intravenoso en el frasco de esomeprazol 40 mg.

La solución reconstituida para inyección es clara, entre incolora y un tono muy ligero de amarillo.

Infusión de 40 mg

Se prepara una solución para infusión disolviendo el contenido de un frasco de esomeprazol 40 mg hasta en 100 ml de 0.9% de cloruro de sodio para uso intravenoso.

Infusión de 80 mg

Se prepara una solución para infusión disolviendo los contenidos de dos frascos de esomeprazol 40 mg hasta en 100 ml de 0.9% de cloruro de sodio para uso intravenoso.

La solución reconstituida para infusión es clara, entre incolora y un tono muy ligero de amarillo.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinético de otros medicamentos

Inhibidores de proteasa

Se ha reportado que omeprazol interactúa con algunos inhibidores de proteasa. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones reportadas no siempre se conocen. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol pudiera cambiar la absorción de los inhibidores de proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son mediante la inhibición de la CYP 2C19.

En el caso de atazanavir y nelfinavir, se ha reportado una disminución en los niveles séricos cuando se administran conjuntamente con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en voluntarios sanos resultó en una reducción sustancial en la exposición de atazanavir (aproximadamente una disminución del 75% en el ABC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir hasta 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición de atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg qd) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg en voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente el 30% en la exposición de atazanavir comparada con la exposición observada con atazanavir 300mg/ritonavir 100 mg qd sin omeprazol 20 mg qd. La coadministración de omeprazol (40 mg qd) redujo la media del ABC, C_{max} y C_{min} de nelfinavir en un 36–39 % y la media del ABC, C_{max} y C_{min} para el metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las propiedades farmacocinéticas de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con esomeprazol y atazanavir (consulte la sección 4.4) y la administración concomitante con esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

En el caso de saquinavir (con ritonavir concomitante), se ha reportado un aumento en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg qd). El tratamiento con omeprazol 20 mg qd no tuvo efecto sobre la exposición de darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg qd no tuvo efectos sobre la exposición de amprenavir (con o sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg qd no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

Metotrexato

Cuando se administra conjuntamente con IPP, se ha reportado que los niveles de metotrexato aumentan en algunos pacientes. En el caso de administración de altas dosis de metotrexato pudiera tener que considerarse una suspensión temporal de esomeprazol.

Tacrolimus

Se ha reportado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus. Debe realizarse un monitoreo reforzado de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (depuración de creatinina), y ajustar la dosis de tacrolimus en caso de ser necesario.

Medicamentos con absorción dependiente del pH

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IPP pudiera disminuir o incrementar la absorción de medicamentos con una absorción dependiente del pH gástrico. Tal y como ocurre con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diariamente) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de diez sujetos). La toxicidad de digoxin se ha reportado inusualmente. Sin embargo, debe tenerse cuidado cuando se administra esomeprazol a altas dosis en pacientes de edad

avanzada. Por lo tanto, debe reforzarse el monitoreo terapéutico para medicamentos sobre digoxina.

Medicamentos metabolizados mediante CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, la enzima principal metabolizadora de esomeprazol. De este modo, cuando esomeprazol se combina con medicamentos metabolizados mediante CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína etc., las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar y pudiera requerirse una reducción de dosis. No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con el régimen intravenoso de dosis altas.

(80 mg+8 mg/h). El efecto de esomeprazol sobre medicamentos metabolizados mediante CYP2C19 pudiera ser más pronunciado durante este régimen, y los pacientes deben monitorearse de forma cercana para detectar efectos adversos, durante el período de tratamiento intravenoso de 3 días.

Diazepam

La administración oral concomitante de 30 mg de esomeprazol resultó en una disminución del 45% en la depuración del sustrato de diazepam de CYP2C19.

Fenitoína

La administración oral concomitante de 40 mg de esomeprazol y fenitoína resultó en un aumento del 13% en los niveles valle plasmáticos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se introduce o se suspende el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y $ABC_{\square}$ de voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

Omeprazol, así como esomeprazol actúan como inhibidores de CYP2C19. Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la C_{max} y el ABC respecto a cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69% respectivamente.

Cisaprida

En voluntarios sanos, la administración oral concomitante de 40 mg de esomeprazol y cisaprida resultó en un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (ABC) y un 31% de prolongación de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos pico de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado que se observe luego de la administración de cisaprida solamente, no se prolongó adicionalmente cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

Warfarina

La administración oral concomitante de 40 mg de esomeprazol en pacientes tratados con warfarina en un ensayo clínico demostró que los tiempos de coagulación estaban dentro del rango aceptado. Sin embargo, durante la poscomercialización de esomeprazol oral se han reportado unos pocos casos aislados de INR elevado de significancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitoreo al momento de iniciar y finalizar el tratamiento concomitante con esomeprazol durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de cumarina.

Clopidogrel

Resultados de estudios en sujetos sanos han demostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (carga de dosis de 300 mg /dosis de mantenimiento diaria de 75 mg) y esomeprazol (40 mg p.o. diariamente) resultando en una disminución de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio de 40% y resultando en una menor inhibición máxima de agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio de 14%.

Cuando se administró clopidogrel en conjunto con una combinación de dosis fija de esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg en comparación con clopidogrel solamente en un estudio con sujetos sanos hubo una disminución de la exposición en casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición de agregación plaquetaria (inducida por ADP) en estos sujetos fueron los mismos en los grupos de clopidogrel y de clopidogrel + el producto combinado (esomeprazol + ASA).

Se han reportado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de una interacción de PK/PD de esomeprazol en términos de eventos cardiovasculares mayores provenientes tanto de estudios clínicos observacionales como clínicos. Como precaución se recomienda abstenerse del uso concomitante de clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

Amoxicilina o quinidina

Esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib

Estudios que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y bien de naproxeno o rofecoxib no identificaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes durante estudios de corto plazo.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben la CYP2C19 y/o CYP3A4

Esomeprazol se metaboliza mediante CYP2C19 y CYP3A4. La administración oral concomitante de esomeprazol y de un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.), resultó en una duplicación de la exposición (ABC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP 3A4 pudiera resultar en más del doble de la exposición de esomeprazol. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentó el ABC□ de omeprazol en un 280%. No se requiere un ajuste regular de la dosis de esomeprazol en cualquiera de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y en caso de que se indique el tratamiento de largo plazo.

Medicamentos que inducen la CYP2C19 y/o CYP3A4

Medicamentos que se sabe inducen la CYP2C19 o CYP3A4 o ambas (tales como rifampicina y la hierba de San Juan) pudieran llevar a una disminución de los niveles séricos de esomeprazol mediante el aumento del metabolismo de esomeprazol.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe usarse con otros productos medicinales, excepto aquellos mencionados en la sección “Instrucciones de uso, manipulación y desecho (si corresponde)”.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos con Nexium son insuficientes. Con la mezcla racémica, los datos de omeprazol sobre un número mayor de embarazos expuestos provenientes de estudios epidemiológicos indican la ausencia de efectos de malformaciones o fetotóxicos. Estudios animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal.

Estudios en animales con mezcla racémica no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo del embarazo, parto o posnatal. Debe tenerse cuidado al momento de prescribir Nexium en mujeres embarazadas.

Existe una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300-1000 de desenlaces de embarazo) que indica la ausencia de toxicidad malformativa o feto/neonatal para esomeprazol.

Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Lactancia

No se sabe si esomeprazol se excreta en la leche materna humana, ya que existe información insuficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/bebés. Esomeprazol no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica omeprazol no indican efectos con respecto a la fertilidad cuando se administró oralmente.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Esomeprazol tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Se han reportado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (poco frecuente). En caso de resultar afectados, los pacientes no deben conducir ni usar máquinas.

Sobredosis:

Existe experiencia muy limitada a la fecha con sobredosis deliberadas. Los síntomas descritos con relación a una dosis oral de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis orales únicas de 80 mg de esomeprazol y las dosis intravenosas de 308 mg de esomeprazol durante 24 horas no presentaron inconvenientes. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a la proteína del plasma y por tanto no es dializable con facilidad. Como ocurre en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas generales de apoyo.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A02BC05

Grupo farmacoterapéutico: A: Tracto alimentario y metabolismo, A02: Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos, A02B: Agentes contra la úlcera péptica y el Reflujo gastroesofágico, A02BC: Inhibidores de la bomba de protones.

Esomeprazol es el isómero S de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción dirigido de forma específica. Constituye un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Tanto el isómero R como el S de omeprazol tienen actividad farmacodinámica similar.

Mecanismo de acción

Esomeprazol es una base débil y está concentrado y se convierte a la forma activa en el entorno altamente acídico de los canalículos secretorios de la célula parietal, donde inhibe la

enzima H^+K^+-ATPasa – la bomba de ácido e inhibe tanto la secreción de ácido basal como estimulada.

Efectos farmacodinámicos

Luego de 5 días de administración oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico por encima de 4 se mantuvo para un tiempo medio de 13 horas y 17 horas respectivamente, durante 24 horas en pacientes con ERGE sintomático. El efecto es similar con independencia de si esomeprazol se administra de forma oral o intravenosa.

El uso del ABC como un parámetro sustituto para la concentración plasmática ha demostrado una relación entre la inhibición de la secreción de ácido y la exposición luego de la administración oral de esomeprazol.

Durante la administración intravenosa de 80 mg de esomeprazol como infusión en bolo durante 30 minutos seguido de una infusión intravenosa continua de 8 mg/h durante 23.5 horas, el pH intragástrico por encima de 4 y el pH por encima de 6 se mantuvieron durante una media de tiempo de 21 horas y 11-13 horas, respectivamente, durante 24 horas en sujetos sanos.

La cicatrización de la esofagitis por reflujo con esomeprazol 40 mg ocurre en aproximadamente el 78% de los pacientes luego de 4 semanas, y en el 93% luego de 8 semanas de tratamiento oral.

En un estudio clínico aleatorizado, con doble cegamiento, controlado por placebo, los pacientes con hemorragia confirmada por úlcera péptica caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente) fueron asignados aleatoriamente para recibir solución de Nexium por infusión (n=375) o placebo (n=389). Luego de la hemostasis endoscópica, los pacientes recibieron bien 80 mg de esomeprazol como infusión intravenosa durante 30 minutos seguido por una infusión continua de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Luego del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron de forma abierta 40 mg de Nexium por vía oral durante 27 días para la supresión del ácido. La ocurrencia del resangrado dentro de 3 días fue del 5.9% en el grupo tratado con Nexium en comparación con el 10.3% para el grupo con placebo. A los 30 días postratamiento, la ocurrencia del resangrado en el grupo tratado con Nexium versus el tratado con placebo fue del 7.7% vs. 13.6%.

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretorios, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido. Igualmente aumenta la CgA debido a una disminución de la acidez gástrica. El aumento en el nivel de CgA pudiera interferir con las investigaciones sobre tumores neuroendocrinos. La evidencia publicada disponible sugiere que los inhibidores de la bomba de protones deben interrumpirse entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto es para permitir que los niveles de CgA que pudieran ser espuriamente elevados luego del tratamiento con IPP vuelvan al rango de referencia.

Se ha observado un aumento en el número de células ECL en niños y adultos durante el tratamiento de largo plazo con esomeprazol posiblemente relacionado con el aumento en los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos se considera que no son de significancia clínica.

Durante el tratamiento oral de largo plazo con medicamentos antisecretorios, se ha reportado la ocurrencia de quistes glandulares gástricos en una frecuencia algo mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácido, son benignas y parecen ser reversibles.

Una menor acidez gástrica por cualquier mecanismo, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de bacterias que normalmente están presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones pudiera llevar a un ligero aumento en el riesgo de infecciones gastrointestinales

tales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

Población pediátrica

En un estudio controlado por placebo (98 pacientes en edades entre los 1-11 meses) se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con señales y síntomas de ERGE. Esomeprazol 1 mg/kg una vez al día se administró por vía oral durante 2 semanas (fase abierta) y se incluyeron 80 pacientes para un período adicional de 4 semanas (doble cegamiento, fase de interrupción del tratamiento). No hubo diferencia significativa entre esomeprazol y placebo para el momento del criterio de valoración primario de interrupción del tratamiento por un agravamiento de los síntomas.

En un estudio controlado por placebo (52 pacientes en edades < 1 mes) se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con síntomas de ERGE. Esomeprazol 0.5 mg/kg una vez al día se administró oralmente durante un mínimo de 10 días. No hubo una diferencia significativa entre esomeprazol y placebo en el criterio de valoración primario, cambio desde basal en el número de ocurrencias de síntomas de ERGE.

Los resultados provenientes de estudios pediátricos muestran además que 0.5 mg/kg y 1.0 mg/kg de esomeprazol en bebés de < 1 mes y entre 1 y 11 meses de edad, respectivamente, redujo la media porcentual del tiempo con pH intraesofágico < 4.

El perfil de seguridad parecía ser similar al observado en adultos.

En un estudio en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años de edad) que recibían tratamiento de largo plazo con IPP, el 61% de los niños desarrollaron menores grados de hiperplasia de células ECL sin significancia clínica conocida y sin desarrollo de gastritis atrófica o tumores carcinoides.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado de reposo en sujetos sanos es de aproximadamente 0.22 l/kg de peso corporal. Esomeprazol se une a la proteína de plasma en un 97%.

Biotransformación

Esomeprazol se metaboliza completamente mediante el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo de esomeprazol es dependiente del CYP2C19 polimórfico, responsable por la formación de los metabolitos de hidroximetabolitos y desmetilmetabolitos de esomeprazol. La parte restante es dependiente de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable por la formación de esomeprazol sulfona, el principal metabolito en plasma.

Eliminación

Los parámetros a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en personas con una enzima CYP2C19 funcional, y extensos metabolizadores.

La depuración total en plasma es de alrededor de 17 l/h luego de una sola dosis, y de alrededor de 9 l/h luego de administración repetida. La vida media de eliminación del plasma es de alrededor de 1.3 horas luego de una dosis repetida una vez al día.

Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis, sin tendencia a la acumulación durante una administración 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 se excreta como metabolitos en la orina, y la cantidad restante en las heces. Menos del 1% del fármaco origen se encuentra en la orina.

Linealidad/no linealidad

La exposición total (ABC) aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dependiente de la dosis y resulta en una relación no lineal dosis-ABC luego de administración repetida. Esta dependencia tiempo - dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer pasaje y a la depuración sistémica causada probablemente por la inhibición de la enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

Luego de dosis repetidas de 40 mg administrado como inyecciones intravenosas, la media del pico de concentración plasmática es de aproximadamente 13.6 micromol/l. La media del pico de concentración plasmática luego de las dosis orales correspondientes es de aproximadamente 4.6 micromol/l. Puede observarse un aumento más pequeño (de aproximadamente el 30%) en la exposición total luego de la administración intravenosa en comparación con la administración oral. Existe un aumento lineal de dosis en la exposición total luego de la administración intravenosa de esomeprazol como una infusión de 30 minutos (40 mg, 80 mg o 120 mg) seguido por una infusión continua (4 mg/h o 8 mg/h) durante 23.5 horas.

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolizadores deficientes

Aproximadamente 2.9 ±1.5% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores deficientes. En estas personas el metabolismo de esomeprazol probablemente se cataliza principalmente por CYP3A4. Luego de repetir la administración una vez al día de 40 mg de esomeprazol oral, la media de la exposición total fue aproximadamente 100% más alta en metabolizadores deficientes en comparación con sujetos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). La media del pico de concentraciones plasmáticas aumentó en alrededor del 60%. Se han observado diferencias similares en la administración intravenosa de esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de esomeprazol.

Género

Luego de una sola dosis oral de 40 mg de esomeprazol la media de la exposición total es aproximadamente 30% más alta en mujeres que en hombres. No se observó diferencia de género luego de la administración repetida una vez al día. Se han observado diferencias similares en el caso de la administración intravenosa de esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de esomeprazol.

Insuficiencia hepática

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada pudiera deteriorarse. La tasa metabólica disminuye en pacientes con disfunción hepática grave, lo que resulta en una duplicación de la exposición total de esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg en pacientes con ERGE con disfunción grave. En el caso de pacientes con úlceras sangrantes e insuficiencia hepática grave luego de una dosis inicial en bolo de 80 mg, pudiera ser suficiente una dosis máxima de infusión intravenosa continua de 4 mg/h durante 71.5 horas. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con una dosis de una vez al día.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con reducción de la función renal. En virtud de que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del componente base, no se espera que el metabolismo de esomeprazol cambie en pacientes con deterioro de la función renal.

Personas de edad avanzada

El metabolismo de esomeprazol no cambia significativamente en sujetos de edad avanzada (71-80 años de edad).

Población pediátrica

En un estudio aleatorizado, abierto, multinacional, con dosis repetidas, esomeprazol se administró como una inyección de 3 minutos una vez al día durante cuatro días. El estudio incluyó a un total de 59 pacientes pediátricos entre 0 y 18 años de edad de los cuales 50 pacientes (7 niños en el grupo etario de 1 a 5 años) completaron el estudio y fueron evaluados con relación a la farmacocinética de esomeprazol.

La tabla a continuación describe la exposición sistémica a esomeprazol luego de la administración intravenosa como una inyección de 3 minutos en pacientes pediátricos y sujetos adultos sanos. Los valores en la tabla son medias geométricas (rango). La dosis de 20 mg para adultos se administró como una infusión de 30 minutos. La $C_{ss,\ max}$ se midió 5 minutos después de la dosis en todos los grupos pediátricos y 7 minutos después de la dosis en adultos bajo la dosis de 40 mg, y luego de interrumpir la infusión en adultos bajo la dosis de 20 mg.

Grupo etario	Grupo de dosis	ABC (µmol*h/l)	$C_{ss,max}$ (µmol/l)
0-1 mes*	0.5 mg/kg (n=6)	7.5 (4.5-20.5)	3.7 (2.7-5.8)
1-11 meses*	1.0 mg/kg (n=6)	10.5 (4.5-22.2)	8.7 (4.5-14.0)
1-5 años	10 mg (n=7)	7.9 (2.9-16.6)	9.4 (4.4-17.2)
6-11 años	10 mg (n=8)	6.9 (3.5-10.9)	5.6 (3.1-13.2)
	20 mg (n=8) 20 mg (n=6)**	14.4 (7.2-42.3) 10.1 (7.2-13.7)	8.8 (3.4-29.4) 8.1 (3.4-29.4)
12-17 años	20 mg (n=6)	8.1 (4.7-15.9)	7.1 (4.8-9.0)
	40 mg (n=8)	17.6 (13.1-19.8)	10.5 (7.8-14.2)
Adultos	20 mg (n=22)	5.1 (1.5-11.8)	3.9 (1.5-6.7)
	40 mg (n=41)	12.6 (4.8-21.7)	8.5 (5.4-17.9)

Las predicciones basadas en el modelo indican que la $C_{ss,max}$ luego de la administración intravenosa de esomeprazol como infusiones de 10 minutos, 20 minutos y 30 minutos se reducirán en un promedio de 37% a 49%, 54% a 66% y 61% a 72%, respectivamente, en todos los grupos etarios y de dosis, en comparación con la administración de la dosis como una inyección de 3 minutos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y cambio de coloración antes de la administración. Solo se debe usar una solución transparente. Para un solo uso.

Si no se necesita el contenido reconstituido completo del vial, la solución no utilizada debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de junio de 2026**.**