

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|   |   |
|---|---|
| <b>Nombre del producto:</b>                             | NEXIUM® 40 mg<br>(Esomeprazol)  |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                              | Polvo liofilizado para solución inyectable o infusión IV                              |
| <b>Fortaleza:</b>                                       | 40 mg   |
| <b>Presentación:</b>                                    | Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.   |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>            | ASTRAZENECA U.K. LIMITED., Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. |
| <b>Fabricante, país:</b>                                | ASTRAZENECA A.B., Södertälje, Suecia.   |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                    | M-04-208-A02  |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                            | 21 de octubre de 2004   |
| <b>Composición:</b>                                     |   |
| Cada bulbo contiene:                                    |   |
| Esomeprazol<br>(eq. a 42,5 mg de esomeprazol<br>sódico) | 40,00 mg  |
| <b>Plazo de validez:</b>                                | 24 meses  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                   | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.                                   |

### Indicaciones terapéuticas:

Nexium para inyección e infusión está indicado para el tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es factible, como en los siguientes casos:

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

Cicatrización de úlceras gástricas asociadas con una terapia con AINE.

Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con una terapia con AINE, en pacientes en riesgo.

Prevención de nuevos sangrados después de una endoscopia terapéutica para úlceras hemorrágicas gástricas o duodenales agudas.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa esomeprazol o a otros benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes de este producto medicinal.

El esomeprazol no debe usarse de manera concomitante con nelfinavir (consulte la sección Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

### Precauciones:

Ver advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ante la presencia de cualquier síntoma alarmante (p. ej., pérdida de peso importante involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o se comprueba la existencia de úlcera gástrica, se debe excluir la presencia de neoplasia maligna, ya que el tratamiento con Nexium puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede causar un leve aumento del riesgo de padecer infecciones gastrointestinales, como *Salmonella* y *Campylobacter* (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (consulte la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es inevitable, se recomienda un monitoreo clínico constante, junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de rotinavir; el esomeprazol 20 mg no debe excederse.

El esomeprazol, al igual que todos los medicamentos que bloquean el ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipoclorhidria o la aclorhidria. Esto se debe tener en cuenta en pacientes con niveles reducidos de vitamina B12 en el organismo o con factores de riesgo que reduzcan la absorción de esta vitamina en terapias a largo plazo.

El esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al comenzar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, se debe considerar el potencial de interacciones con fármacos metabolizados a través de CYP2C19. Se observa una interacción entre el clopidogrel y esomeprazol (consulte la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, no se recomienda el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Se informó hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (PPI), como esomeprazol durante al menos tres meses y, en la mayoría de los casos, durante un año. Se pueden producir manifestaciones graves de hipomagnesemia, tales como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareo y arritmia ventricular, pero pueden comenzar de manera insidiosa y pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la sustitución del magnesio y la interrupción del PPI.

Para los pacientes que se prevea que estarán bajo tratamiento prolongado o que tomen PPI con digoxina o fármacos que puedan causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar la medición de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con PPI y periódicamente durante el tratamiento.

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se utilizan en altas dosis y durante periodos prolongados (> 1 año) pueden aumentar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas mayores o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fractura en un 10-40 %. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo con las pautas clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos muy poco frecuentes de LECSA. Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas a la luz solar, y si estuvieran acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica de inmediato y el profesional de atención médica debe considerar interrumpir Nexium. El LECSA después de un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECSA con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con los análisis de laboratorio

El nivel más alto de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol debe interrumpirse durante al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas). Si los niveles de CgA y gastrina no regresaron al intervalo de referencia después de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después de finalizar el tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

**Efectos indeseables:**

Dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea y náuseas son las reacciones adversas que se han informado con mayor frecuencia en ensayos clínicos (y también a partir del uso posterior a la comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para las diferentes formulaciones, las indicaciones de tratamiento, los grupos etarios y las

poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con las dosis.

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas se han identificado o supuesto en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol administrado por vía oral o intravenosa, y posteriores a la comercialización para la administración oral. Las reacciones se clasifican de acuerdo con la frecuencia: muy frecuente  $\geq 1/10$ , frecuente  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , poco frecuente  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ , rara  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ , muy rara  $< 1/10\ 000$  o desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia, trombocitopenia

Muy raras: Agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunitario

Raras: Reacciones de hipersensibilidad; p. ej., fiebre, angioedema y reacción/choque anafiláctico

Trastornos metabólicos y alimenticios

Poco frecuentes: Edema periférico Raras:

Hiponatremia

Desconocidas: Hipomagnesemia (consulte la sección "Advertencias y precauciones especiales de uso"); la hipomagnesemia puede estar correlacionada con la hipocalcemia. La hipomagnesemia también puede estar asociada con la hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Raras: Agitación, confusión, depresión

Muy raras: Agresión, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: Mareos, parestesia, somnolencia

Raras: Alteraciones en el sentido del gusto

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto vestibular

Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raras: Broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de la glándula fúndica (benignos)

Poco frecuentes: Sequedad de boca

Raras: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Desconocidas: Colitis microscópica

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas

Raras: Hepatitis con o sin ictericia

Muy raras: Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Reacciones en el lugar de administración\*

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, erupción, urticaria

Raras: Alopecia, fotosensibilidad

Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

Desconocidas: Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Fractura de cadera, muñeca o columna (consulte la sección Advertencias y

precauciones especiales de uso)

Raras: Artralgia, mialgia

Muy raras: Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Nefritis intersticial; en algunos pacientes, se ha informado insuficiencia renal concomitante.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Muy raras: Ginecomastía

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: Malestar, aumento de la sudoración

\*Las reacciones en el lugar de la administración se observaron principalmente en un estudio con exposición a altas dosis durante 3 días (72 horas).

Se ha informado insuficiencia visual irreversible en casos aislados de pacientes con enfermedad crítica que recibieron omeprazol (el racemato) mediante inyección intravenosa, especialmente con dosis altas, pero no se estableció una relación causal.

#### **Posología y modo de administración:**

Tratamiento antisecretores gástrico cuando la vía oral no es factible

Los pacientes que no pueden tomar medicamentos orales pueden tratarse 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 a causa de enfermedad por reflujo deben tratarse con 20 mg una vez al día.

Para la cicatrización de úlceras gástricas asociadas con la terapia con AINE, la dosis habitual es de 20 mg una vez al día. Para la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con una terapia con AINE, se debe tratar a los pacientes en riesgo con 20 mg una vez al día.

Generalmente, la duración del tratamiento intravenoso es breve y la transferencia al tratamiento oral debe realizarse lo antes posible.

Prevención de nuevos sangrados de úlceras gástricas y duodenales

Después de la endoscopia terapéutica para las úlceras hemorrágicas agudas gástricas o duodenales, se deben administrar 80 mg como infusión intravenosa rápida durante 30 minutos, seguida de una infusión intravenosa continuada de 8 mg/h durante 3 días (72 horas).

Este periodo de tratamiento parenteral debe estar seguido por la terapia oral de supresión de ácido.

Modo de administración

Para la preparación de la solución reconstituida, consulte la sección Instrucciones de uso, manipulación y desecho (si corresponde).

Inyección

Dosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

2,5 ml o la mitad de la solución reconstituida (8 mg/ml) deben administrarse como inyección intravenosa durante un periodo de al menos 3 minutos. La solución no utilizada debe desecharse.

Infusión

Dosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

La mitad de la solución reconstituida debe administrarse como infusión intravenosa durante un periodo de 10 a 30 minutos. La solución no utilizada debe desecharse.

Dosis IV rápida de 80 mg

La solución reconstituida debe administrarse como infusión intravenosa continuada durante

un periodo de 30 minutos.

Dosis de 8 mg/h

La solución reconstituida debe administrarse como infusión intravenosa continuada durante un periodo de 71,5 horas (velocidad de infusión calculada de 8 mg/h [consulte la sección Semivida para conocer la semivida de la solución reconstituida]).

Niños y adolescentes

Nexium no debe usarse en niños.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

GERD: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave, no se debe superar la dosis máxima diaria de Nexium 20 mg (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

Úlceras hemorrágicas: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave, después de una dosis IV rápida inicial de Nexium 80 mg para infusión, una dosis por infusión intravenosa continuada de 4 mg/h durante 71,5 horas puede ser suficiente (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

Personas de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en las personas de edad avanzada.

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)".

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Efectos del esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos  
Productos medicinales con absorción dependiente del pH

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros PPI puede reducir o aumentar la absorción de fármacos con una absorción dependiente del pH gástrico. Al igual que con otros fármacos que reducen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos como el ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir, mientras que la absorción de fármacos como la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10 % (hasta 30 % en dos de diez sujetos). La toxicidad de la digoxina se ha informado con muy poca frecuencia. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar esomeprazol en altas dosis a pacientes de edad avanzada. Por ello, se debe reforzar el monitoreo farmacológico terapéutico de la digoxina.

Se ha informado que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones informadas no siempre son conocidos. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son a través de la inhibición del CYP 2C19. Para el atazanavir y nelfinavir, se ha informado el descenso de los niveles en suero cuando se administran junto con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante.

La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo una reducción considerable de la exposición al atazanavir (un descenso de aproximadamente el 75 % en el ABC,  $C_{máx}$  y  $C_{mín}$ ). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol en la exposición al atazanavir. La administración concomitante de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo un descenso de aproximadamente el 30 % en la exposición al atazanavir en comparación con la exposición

observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la media del ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  del nelfinavir en un 36-39 % y la media del ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  para el metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92 %. Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se ha informado el aumento de los niveles en suero (80- 100 %) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no produjo efecto en la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no produjo efecto en la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no produjo efecto en la exposición del lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos y las propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con esomeprazol y atazanavir, y la administración concomitante con esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

#### Fármacos metabolizados por CYP2C19

El esomeprazol inhibe el CYP2C19, la principal enzima que metaboliza el esomeprazol. Por lo tanto, cuando el esomeprazol se combina con fármacos metabolizados por el CYP2C19, como el diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., las concentraciones en plasma de estos fármacos pueden aumentar y es posible que se necesite una reducción de la dosis. La administración oral concomitante de esomeprazol 30 mg produjo un descenso del 45 % en la depuración del sustrato de CYP2C19 diazepam. La administración oral concomitante de esomeprazol 40 mg y fenitoína produjo un aumento del 13 % en los niveles en plasma mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones en plasma de fenitoína al introducir o retirar el tratamiento con esomeprazol. El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{\tau}$  del voriconazol (un sustrato del CYP2C19) en un 15 % y 41 %, respectivamente.

La administración oral concomitante de esomeprazol 40 mg a pacientes tratados con warfarina en un ensayo clínico demostró que los tiempos de coagulación estaban dentro del intervalo aceptado. Sin embargo, después de la comercialización del esomeprazol oral, se informaron algunos casos clínicamente significativos aislados de RIN elevado durante el tratamiento concomitante. Se recomienda un monitoreo al iniciar y finalizar el tratamiento concomitante con esomeprazol, durante el tratamiento con warfarina o con otros derivados de la cumarina.

El omeprazol, así como el esomeprazol, actúan como inhibidores del CYP 2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio con cruzamiento, aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC para el cilostrazol en un 18 % y 26 %, respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29 % y 69 %, respectivamente.

En voluntarios sanos, la administración oral concomitante de esomeprazol 40 mg y cisaprida produjo un aumento del 32 % en el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo y una prolongación del 31 % de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), pero no produjo un aumento significativo en los niveles plasmáticos pico de la cisaprida. El intervalo QTc levemente prolongado que se observa después de la administración de cisaprida sola no se prolongó aún más cuando la cisaprida se administró en combinación con esomeprazol.

Se ha demostrado que el esomeprazol no produce efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la amoxicilina o quinidina.

No se ha realizado ningún estudio de interacción in vivo con el régimen intravenoso de dosis alta (80 mg+8 mg/h). El efecto del esomeprazol en los fármacos metabolizados por el CYP2C19 puede ser más pronunciado durante este régimen y los pacientes deben monitorearse atentamente para detectar efectos adversos durante el periodo de tratamiento intravenoso de 3 días.

Los resultados de los estudios en sujetos sanos demuestran una interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) entre el clopidogrel (dosis de carga de 300

mg/dosis de mantenimiento diaria de 75 mg) y esomeprazol (40 mg orales diarios) que deriva en una menor exposición al metabolito activo del clopidogrel en un promedio del 40 % y que deriva en una menor inhibición máxima de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio del 14 %.

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

Se han informado datos contradictorios sobre las implicancias clínicas de una interacción PK/PD del esomeprazol en términos de eventos cardiovasculares importantes en estudios observacionales y clínicos. Como precaución, no se recomienda el uso concomitante de clopidogrel.

#### Mecanismo desconocido

Se ha informado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles en suero de tacrolimus.

Cuando se administra junto con inhibidores de la bomba de protones, se ha informado que aumenta los niveles de metotrexato en algunos pacientes. En la administración de metotrexato con altas dosis, es posible que se deba considerar un retiro temporal del esomeprazol.

#### Efectos de otros fármacos en la farmacocinética del esomeprazol

El esomeprazol es metabolizado por el CYP2C19 y CYP3A4. La administración oral concomitante de esomeprazol y un inhibidor del CYP3A4, la claritromicina (500 mg dos veces al día) produjo la duplicación de la exposición (ABC) al esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede producir más del doble de exposición al esomeprazol. El inhibidor del CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentaron el ABC del omeprazol en un 280 %. Habitualmente, no se necesita un ajuste de la dosis de esomeprazol en ninguno de estos casos. Sin embargo, el ajuste de la dosis debería considerarse en pacientes con falla hepática grave y si se indica el tratamiento a largo plazo.

Los fármacos conocidos por inducir el CYP2C19 o CYP3A4, o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan), pueden derivar en niveles más bajos de esomeprazol en suero al aumentar el metabolismo del esomeprazol.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Existen datos limitados disponibles sobre embarazos expuestos al esomeprazol. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo posnatal. Se debe tener precaución al recetar Nexium a mujeres embarazadas.

No se conoce si el esomeprazol se excreta en la leche materna. No se han llevado a cabo estudios en mujeres lactantes. Por lo tanto, Nexium no debe usarse durante la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

El esomeprazol produce un efecto mínimo en la capacidad de conducir y operar maquinaria. Se han informado reacciones adversas tales como mareo (poco frecuente) y visión borrosa (poco frecuente). Si los pacientes sufrieran estos efectos, no deben conducir ni operar maquinaria.

#### **Sobredosis:**

Existe experiencia muy limitada a la fecha con sobredosis deliberadas. Los síntomas descritos en relación con una dosis oral de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis orales únicas de esomeprazol 80 mg y las dosis intravenosas de esomeprazol 308 mg durante 24 horas no presentaron problemas. No se conoce un antídoto específico. El esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben aplicar medidas de respaldo generales.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A02B C05

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la bomba de protones

El esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción dirigido específico. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Tanto el isómero R como el isómero S del omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Lugar y mecanismo de acción

El esomeprazol es una base débil y se concentra y convierte en la forma activa en el entorno altamente ácido del canalículo secretor de la célula parietal, donde inhibe la enzima  $H^+K^+$ -ATPasa, la bomba de ácido, e inhibe la secreción de ácido basal y estimulada.

Efecto en la secreción de ácido gástrico

Después de 5 días de administración de dosis oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico superior a 4 se mantuvo durante un tiempo promedio de 13 horas y 17 horas, respectivamente, en un periodo de 24 horas en pacientes con GERD sintomática. El efecto es similar independientemente de que el esomeprazol se administre por vía oral o intravenosa.

Usando el ABC como parámetro sustituto para la concentración en plasma, se demostró una relación entre la inhibición de la secreción de ácido y la exposición después de la administración oral de esomeprazol.

Durante la administración intravenosa de esomeprazol 80 mg como infusión IV rápida durante 30 minutos, seguida de una infusión intravenosa continuada de 8 mg/h durante 23,5 horas, el pH intragástrico superior a 4 y superior a 6 se mantuvo durante un tiempo promedio de 21 horas y 11-13 horas, respectivamente, en un periodo de 24 horas en sujetos sanos.

Efectos terapéuticos de la inhibición del ácido

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

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con sangrado por úlcera péptica confirmada por endoscopia caracterizada como Forrest Ia, IIa o IIb (9 %, 43 %, 38 % y 10 %, respectivamente) fueron aleatorizados para recibir solución de Nexium para infusión (n = 375) o placebo (n = 389). Después de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron esomeprazol 80 mg como infusión intravenosa durante 30 minutos, seguida de una infusión continuada de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Después del periodo inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron Nexium 40 mg oral abierto durante 27 días para la supresión de ácido. La incidencia de un nuevo sangrado en el lapso de los 3 días fue del 5,9 % en el grupo tratado con Nexium en comparación con el 10,3 % para el grupo de placebo. A los 30 días después del tratamiento, la incidencia de un nuevo sangrado en el grupo tratado con Nexium frente al grupo tratado con placebo fue del 7,7 % frente al 13,6 %.

Otros efectos relacionados con la inhibición del ácido

Durante el tratamiento con productos medicinales antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta debido a la menor acidez gástrica. El mayor nivel de CgA puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. La evidencia publicada sugiere que los inhibidores de la bomba de protones deben discontinuarse entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. El objetivo es permitir que los niveles de CgA que podrían ser falsamente elevados después del tratamiento con PPI regresen al intervalo de referencia.

Se ha observado un número más alto de células ECL posiblemente relacionado con los mayores niveles de gastrina en suero tanto en niños como en adultos durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol. Los hallazgos no se consideran clínicamente

significativos.

Durante el tratamiento oral a largo plazo con fármacos antsecretorios, se informaron quistes glandulares gástricos con una frecuencia un tanto mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácidos, son benignos y parecen ser reversibles.

La menor acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede causar un leve aumento del riesgo de padecer infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter*, y en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

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

#### **Distribución**

El volumen de distribución aparente en estado estacionario en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. El esomeprazol se une en un 97 % a las proteínas plasmáticas.

#### **Metabolismo y excreción**

El esomeprazol es metabolizado por completo por el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo de esomeprazol depende del CYP2C19 polimórfico, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilo y desmetil del esomeprazol. El resto depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el principal metabolito en plasma.

Los parámetros a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en personas con una enzima CYP2C19 funcional, que son metabolizadores extensivos.

La depuración plasmática total es de aproximadamente 17 l/h después de una dosis única y de aproximadamente 9 l/h después de la administración repetida. La semivida de eliminación en plasma es de aproximadamente 1,3 horas después de la administración de dosis repetida una vez al día. La exposición total (ABC) aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y produce una relación no lineal de dosis-ABC después de la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe al descenso del metabolismo de primer paso y depuración sistémica causada probablemente por la inhibición de la enzima de CYP2C19 por el esomeprazol y/o su metabolito de sulfona.

El esomeprazol se elimina por completo del plasma entre las dosis sin tendencia de acumulación durante la administración una vez al día.

Después de dosis repetidas de 40 mg administrados como inyecciones intravenosas, la concentración en plasma pico promedio es de aproximadamente 13,6 micromol/l. La concentración en plasma pico promedio después de las dosis orales correspondientes es de aproximadamente 4,6 micromol/l. Se puede observar un aumento menor (de aproximadamente el 30 %) en la exposición total después de la administración intravenosa en comparación con la administración oral.

Existe un aumento lineal con respecto a la dosis en la exposición total después de la administración intravenosa de esomeprazol como infusión de 30 minutos (40 mg, 80 mg o 120 mg), seguida de una infusión continuada (4 mg/h u 8 mg/h) durante 23,5 horas.

Los principales metabolitos del esomeprazol no producen efecto en la secreción del ácido gástrico. Prácticamente el 80 % de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces. Menos del 1 % del fármaco principal se detecta en la orina.

#### **Poblaciones de pacientes especiales**

Aproximadamente el  $2,9 \pm 1,5$  % de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y por eso se denominan metabolizadores lentos. En estas personas, el metabolismo del esomeprazol se cataliza probablemente en su mayoría mediante el CYP3A4. Después de la administración repetida de 40 mg de esomeprazol oral una vez al día, la exposición total promedio fue aproximadamente un 100 % más alta en los

metabolizadores lentos que en los sujetos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas pico promedio aumentaron en aproximadamente un 60 %. Se han observado diferencias similares para la administración intravenosa de esomeprazol. Estos hallazgos no afectan la posología del esomeprazol.

El metabolismo del esomeprazol no se modifica considerablemente en sujetos de edad avanzada (71-80 años de edad).

Después de una dosis oral única de 40 mg de esomeprazol, la exposición total media es aproximadamente un 30 % más alta en las mujeres que en los hombres. No se observa una diferencia por sexo después de la administración repetida una vez al día. Se han observado diferencias similares para la administración intravenosa de esomeprazol. Estos hallazgos no afectan la posología del esomeprazol.

Es posible que el metabolismo del esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada se vea afectado. La tasa metabólica desciende en pacientes con disfunción hepática grave, lo que produce una duplicación de la exposición total del esomeprazol. Por lo tanto, no se debe superar una dosis máxima de 20 mg en pacientes con GERD con disfunción grave. Para los pacientes con úlceras hemorrágicas e insuficiencia hepática grave, después de una dosis IV rápida de Nexium 80 mg, una dosis por infusión intravenosa continuada máxima de 4 mg/h durante 71,5 horas puede ser suficiente. El esomeprazol o sus principales metabolitos no muestran ninguna tendencia a acumularse con la administración de dosis una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con función renal reducida. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, no se prevé que el metabolismo del esomeprazol cambie en pacientes con función renal deficiente.

**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.

**Inyección de 40 mg**

La solución para inyección (8 mg/ml) se prepara al agregar 5 ml de cloruro de sodio 0,9 % para uso intravenoso al vial de esomeprazol 40 mg.

La solución reconstituida para inyección es transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

**Infusión de 40 mg**

La solución para infusión se prepara al disolver el contenido de un vial con esomeprazol 40 mg en hasta 100 ml de cloruro de sodio 0,9 % para uso intravenoso.

**Infusión de 80 mg**

La solución para infusión se prepara al disolver el contenido de dos viales con esomeprazol 40 mg en hasta 100 ml de cloruro de sodio 0,9 % para uso intravenoso.

La solución reconstituida para infusión es transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

**Semivida después de la reconstitución**

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 12 horas a 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de octubre de 2018.