

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Demo 40mg Polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 40 mg de esomeprazol (como sal de sodio).

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene <1 mmol de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Torta porosa o polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Demo para inyección y perfusión está indicado en adultos para:

- Tratamiento antisecretores gástrico cuando la vía oral no es posible, en casos como:
 - la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis y/o síntomas graves de reflujo
 - la cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE
 - la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE, en pacientes de riesgo.
- Prevención del resangrado en adultos tras una endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera gástrica o duodenal.

Esomeprazol Demo para inyección y perfusión está indicado en niños y adolescentes de 1 a 18 años para:

- Tratamiento antisecretores gástrico cuando la vía oral no es posible, en casos como:
 - la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis erosiva por reflujo y/o síntomas graves de reflujo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Adultos

Tratamiento antisecretores gástrico cuando la vía oral no es posible

Los pacientes que no pueden tomar medicación por vía oral pueden ser tratados por vía intravenosa con 20-40 mg una vez al día. Los pacientes con esofagitis por reflujo deben ser tratados con 40 mg una vez al día. Los pacientes con enfermedad por reflujo tratados sintomáticamente deben ser tratados con 20 mg una vez al día.

Para la cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE, la dosis habitual es de 20 mg una vez al día. Para la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE, los pacientes de riesgo deben ser tratados con 20 mg una vez al día.

Por lo general, la duración del tratamiento intravenoso es corta y la transferencia al tratamiento por vía oral debe realizarse lo antes posible.

Prevención del resangrado de úlceras gástricas y duodenales

Tras la realización de una endoscopia terapéutica en caso de hemorragia aguda por úlcera gástrica o duodenal, se administrarán 80 mg en perfusión en bolo durante 30 minutos, seguidos de 8 mg/h en perfusión intravenosa continua durante 3 días (72 horas).

Tras el período de tratamiento parenteral, se administrará tratamiento oral para la inhibición ácida.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Inyección

Dosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

Deben administrarse 2,5 mL o la mitad de la solución reconstituida (8 mg/mL) como una inyección intravenosa durante un periodo de al menos 3 minutos. Debe desecharse la solución no utilizada.

Perfusión

Dosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

Se debe administrar la mitad de la solución reconstituida como una perfusión intravenosa durante un periodo de 10 a 30 minutos. Debe desecharse la solución no utilizada.

Dosis de 80 mg en bolo

La solución reconstituida debe administrarse en perfusión intravenosa continua durante 30 minutos.

Dosis de 8 mg/h

La solución reconstituida debe administrarse en perfusión intravenosa continua durante 71,5 horas (velocidad de perfusión calculada de 8 mg/h. Ver el periodo de validez de la solución reconstituida en la sección 6.3).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución. (ver sección 5.2.).

Insuficiencia hepática ERGE: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con alteración hepática grave, no se debe exceder de una dosis máxima diaria de 20 mg de Esomeprazol Demo (ver sección 5.2).

Úlceras sangrantes: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con alteración hepática grave, tras una dosis inicial en bolo de 80 mg de Esomeprazol Demo

para perfusión, podría ser suficiente una dosis de 4 mg/h en perfusión intravenosa continua durante 71,5 horas (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Posología:

Niños y adolescentes de 1 - 18 años

Tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es posible

Los pacientes que no pueden tomar medicación por vía oral pueden ser tratados por vía intravenosa una vez al día, como una parte del período del tratamiento completo para la ERGE (consultar dosis en la tabla que se muestra a continuación).

Por lo general, la duración del tratamiento intravenoso debería ser corta y la transferencia al tratamiento por vía oral debe realizarse lo antes posible.

Dosis intravenosas de esomeprazol recomendadas

Grupo de edad	Tratamiento de la 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

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Inyección

Dosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

Deben administrarse 2,5 mL o la mitad de la solución reconstituida (8 mg/mL) como una inyección intravenosa durante un periodo de al menos 3 minutos. Debe desecharse la solución no utilizada.

Dosis de 10 mg

Deben administrarse 1,25 mL de la solución reconstituida (8 mg/mL) como una inyección intravenosa durante un periodo de al menos 3 minutos. Debe desecharse la solución no utilizada.

Perfusión

Dosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

Se debe de administrar la mitad de la solución reconstituida como una perfusión intravenosa durante un periodo de 10 a 30 minutos. Debe desecharse la solución no utilizada.

Dosis de 10 mg

Se debe administrar una cuarta parte de la solución reconstituida como una perfusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos. Debe desecharse la solución no utilizada.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a otros benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante con nelfinavir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con Esomeprazol Demo puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

Absorción de vitamina B12

Esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. En el tratamiento a largo plazo, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12.

Hipomagnesemia

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como esomeprazol durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP.

Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (por ejemplo, los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Riesgo de fracturas

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40 %. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol (ver sección 4.5). La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Esomeprazol DEMO se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA. (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Subaguda lupus eritematoso cutáneo (SLEC)

Inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy poco frecuentes de SLEC. Si se producen lesiones, especialmente en las zonas de la piel expuestas al sol, y si se acompaña de artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato y el profesional de la salud deberían considerar la suspensión Esomeprazol Demo. SLEC después del tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de SLEC con otros inhibidores de la bomba de protones.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

Inhibidores de las proteasas

Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía la inhibición del CYP2C19.

Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75 % aproximadamente en la AUC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente un 30 % en la exposición a 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 el AUC, C_{max} y C_{min} medias de nelfinavir en un 36-39 % y disminuyó el AUC, C_{max} y C_{min} medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92 %. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de

esomeprazol y atazanavir (ver sección 4.4) y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3).

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (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 tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

Metotrexato

Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con IBP. Se debe considerar una retirada temporal de esomeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus

Se ha notificado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus. Debe realizarse controles reforzados de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolimus si fuera necesario.

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBP puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. Al igual que 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. En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10 % (hasta un 30 % en dos de cada 10 sujetos). Rara vez se ha notificado toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes ancianos. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima metabolizadora de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. No se han realizado estudios de interacciones *in vivo* con la pauta intravenosa a dosis altas (80 mg+8 mg/h). El efecto de esomeprazol sobre los medicamentos metabolizados por CYP2C19 puede ser más pronunciado con esta pauta, y debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si presentan efectos adversos durante el período de tratamiento intravenoso de 3 días.

Diazepam

La administración oral concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45 % en el aclaramiento de diazepam sustrato de CYP2C19.

Fenitoína

La administración oral concomitante de 40 mg de esomeprazol y fenitoína produjo un aumento del 13 % en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol

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

Cilostazol

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la C_{max} y el AUC de 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 originó un aumento del 32 % en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31 % de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

Warfarina

En un ensayo clínico, la administración oral concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización de esomeprazol oral, durante el tratamiento concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. En tratamientos con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

Clopidogrel

Los resultados de estudios realizados en sujetos sanos han demostrado una interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (dosis de carga de 300 mg/dosis de mantenimiento de 75 mg al día) y esomeprazol (40 mg por vía oral al día) dando como resultado una disminución de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio de 40 % y una disminución de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria (IAP) en un promedio de un 14%.

Cuando clopidogrel fue administrado en combinación con una dosis fija de esomeprazol 20 mg + AAS 81 mg en comparación con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una disminución de casi el 40 % a la exposición del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos en la inhibición de agregación plaquetaria (IAP inducida) en estos sujetos fueron los mismos para el grupo de clopidogrel y el grupo de clopidogrel más la combinación (esomeprazol+AAS).

En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en relación con los acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacciones clínicamente importantes

Amoxicilina o quinidina

Se ha demostrado que esomeprazol no presenta efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib

Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración oral concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC_τ un 280 %. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

Medicamentos que inducen el CYP2C19 y/o CYP3A4

Los medicamentos que inducen el CYP2C19 o el CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden conducir a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar el metabolismo de esomeprazol.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos con esomeprazol son insuficientes. Con la mezcla racémica, omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución cuando se prescriba Esomeprazol Demo a mujeres embarazadas.

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1000 embarazadas) que indican que esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche materna. No hay información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/lactantes. Esomeprazol no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales con la mezcla racémica omeprazol, administrada por vía oral, no indican efectos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de esomeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado reacciones adversas como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (poco frecuentes) (ver sección 4.8). Si aparecen, los pacientes no deben conducir ni usar máquinas

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos (y también en el uso tras la comercialización) son cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas. Además, el perfil de seguridad es similar para las distintas formulaciones, indicaciones del tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Tabla de reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol administrado por vía oral o intravenosa y tras la comercialización en el caso de la administración por vía oral, se han identificado o sospechado las

siguientes reacciones adversas al fármaco. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, muy raras $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy raras	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatremia
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia (ver sección 4.4); la hipomagnesemia grave puede relacionarse con hipocalcemia. La hipomagnesemia puede dar lugar también a hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Mareo, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Broncospasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes	Boca seca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	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 pre-existente
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 (NET)
	Frecuencia no conocida	Subaguda lupus eritematoso cutáneo (ver sección 4.4).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4).
	Raras	Artralgia, mialgia
	Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial: en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración
---	-------	------------------------------------

*Las reacciones en el lugar de administración se observaron principalmente en un estudio de exposición a dosis altas durante 3 días (72 horas) (ver sección 5.3).

Se ha notificado alteración visual irreversible en casos aislados de pacientes críticamente enfermos que han sido tratados con inyección intravenosa de omeprazol (el racemato), especialmente a dosis altas, aunque no se ha establecido una relación causal.

Población pediátrica

Se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado, abierto, multinacional, para evaluar la farmacocinética de las dosis intravenosas repetidas de esomeprazol administrado una vez al día durante 4 días en pacientes pediátricos de 0 a 18 años (ver sección 5.2). Se incluyeron un total de 57 pacientes (8 niños entre 1-5 años) para la evaluación de la seguridad. Los resultados de seguridad son consistentes con el perfil conocido para esomeprazol, y no se identificaron nuevas señales que afectaran a dicha seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha, existe una experiencia muy limitada con la ingestión de sobredosis de forma deliberada. Los síntomas descritos en conexión con una dosis oral de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis orales únicas de 80 mg de esomeprazol y dosis intravenosas de 308 mg durante 24 horas no provocaron ninguna reacción.

No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para los trastornos relacionados con el ácido, inhibidores de la bomba de protones Código ATC: A02B C05

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

Mecanismo de acción

Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima $H^+ K^+ ATPase$ (la bomba de ácido) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de 5 días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. El efecto es similar independientemente de si esomeprazol se administra por vía oral o intravenosa.

Empleando el AUC como parámetro surrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición tras la administración oral de esomeprazol.

Durante la administración de 80 mg de esomeprazol en perfusión intravenosa en bolo durante 30 minutos, seguidos de 8 mg/h en perfusión intravenosa continua durante 23,5 horas, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 y por encima de 6 durante una media de 21 horas y durante 11-13 horas, respectivamente, a lo largo de 24 horas en sujetos sanos.

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

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se aleatorizó a pacientes con hemorragia por úlcera péptica confirmada mediante endoscopia, clasificada en las categorías de Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9 %, 43 %, 38 % y 10 %, respectivamente), para recibir esomeprazol (n=375) o placebo (n=389). Tras la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron, 80 mg de esomeprazol en perfusión intravenosa durante 30 minutos seguidos de 8 mg/h en perfusión continua o un placebo durante 72 horas. Tras el período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron tratamiento abierto por vía oral con 40 mg de esomeprazol durante 27 días para la inhibición ácida. La aparición de resangrado en 3 días fue del 5,9 % en el grupo tratado con esomeprazol frente al 10,3% en el grupo placebo. Treinta días después del tratamiento, la aparición de nuevas hemorragias en el grupo tratado con esomeprazol fue del 7,7 % frente al 13,6 % observado en el grupo placebo.

Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado tanto en pacientes adultos como en niños, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica.

No se considera que estos resultados tengan relevancia clínica.

Durante el tratamiento oral a largo plazo con fármacos antisecretores, se ha comunicado la aparición de quistes glandulares gástricos con una frecuencia algo mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la marcada inhibición de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles.

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el número de bacterias gástricas habitualmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por *Clostridium difficile*.

Población pediátrica

En un estudio controlado con placebo (98 pacientes de 1 a 11 meses de edad) se evaluó la eficacia y la seguridad en pacientes con signos y síntomas de ERGE. Se administró 1 mg/kg de esomeprazol por vía oral una vez al día durante 2 semanas (fase abierta) y se incluyeron 80 pacientes durante 4 semanas más (doble

ciego, tratamiento-fase de retirada). No se observaron diferencias significativas entre esomeprazol y el placebo para el objetivo primario, tiempo para la discontinuación debido al empeoramiento de los síntomas.

En un estudio controlado con placebo (52 pacientes <1 mes de edad) se evaluó la eficacia y la seguridad en pacientes con síntomas de ERGE. Se administraron 0,5 mg/kg una vez al día por vía oral durante un mínimo de 10 días. No se observaron diferencias significativas entre esomeprazol y el placebo en el objetivo primario, cambio del valor base del número de apariciones de síntomas de ERGE.

Los resultados de los estudios pediátricos indican que 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg de esomeprazol en niños <1 mes de edad y de 1 a 11 meses de edad, respectivamente, redujeron el porcentaje medio de tiempo con un pH <4 intraesofágico. El perfil de seguridad parecía ser similar al observado en adultos.

En un estudio en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años) que recibían tratamiento a largo plazo con IBP, el 61 % de ellos desarrolló grados menores de hiperplasia de las células ECL sin significado clínico conocido, y sin desarrollo de gastritis atrófica o de tumores carcinoides.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

Esomeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo de esomeprazol depende de la forma polimórfica CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilo y desmetil de esomeprazol. La parte restante depende de otro isoformo específico, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

Eliminación

Los parámetros que se indican a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos metabolizadores rápidos, con una enzima CYP2C19 funcional.

El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 l/h tras una dosis única y de aproximadamente 9 l/h tras la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es aproximadamente de 1,3 horas tras la administración repetida una vez al día.

Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.

Los principales metabolitos de esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80 % de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto, en las heces. En la orina se encuentra menos del 1% del fármaco original.

Linealidad/ No linealidad

La exposición total (AUC) aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y origina una relación no lineal dosis-AUC tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico causada probablemente por inhibición de la enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

Tras dosis repetidas de 40 mg administradas como inyecciones intravenosas, la concentración plasmática máxima media es de aproximadamente 13,6 micromol/L. La concentración plasmática máxima media tras

las correspondientes dosis orales es de aproximadamente 4,6 micromol/L. Se puede observar un aumento menor (de aproximadamente el 30 %) en la exposición total tras la administración intravenosa en comparación con la administración oral. Tras la administración intravenosa de esomeprazol en perfusión de 30 minutos (40 mg, 80 mg o 120 mg) seguida de una perfusión continua (4 mg/h o 8 mg/h) durante 23,5 horas, se observa un incremento de la exposición total proporcional a la dosis.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolizadores lentos

Aproximadamente el 2,9±1,5 % de la población carece de enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol por vía oral, la exposición total media fue aproximadamente un 100 % mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60 %. Se han observado diferencias similares para la administración intravenosa de esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

Sexo

Tras una dosis oral única de 40 mg de esomeprazol, la exposición total media es aproximadamente un 30 % mayor en mujeres que en varones. No se ha observado diferencia entre sexos tras la administración repetida una vez al día. Se han observado diferencias similares para la administración intravenosa de esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

Insuficiencia hepática

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada puede alterarse. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática grave, originando una duplicación de la exposición total de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg en pacientes con ERGE con insuficiencia grave. En pacientes con úlceras sangrantes e insuficiencia hepática grave, tras una dosis inicial en bolo de 80 mg, podría ser suficiente una dosis máxima de 4 mg/h en perfusión intravenosa continua durante 71,5 horas. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con función renal disminuida. El riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, por lo que no se espera que el metabolismo de esomeprazol sufra cambios en pacientes con alteración de la función renal.

Pacientes de edad avanzada

El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos ancianos (71-80 años de edad).

Población pediátrica

En un estudio aleatorizado, abierto, multinacional, de dosis repetidas, se administró esomeprazol como una inyección diaria de 3 minutos durante 4 días. El estudio incluyó un total de 59 pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad, de los cuales 50 pacientes (7 niños entre 1-5 años) completaron el estudio y se evaluó la farmacocinética del esomeprazol.

La tabla que se muestra a continuación describe la exposición sistémica al esomeprazol tras la administración intravenosa de una inyección de 3 minutos en pacientes pediátricos y en adultos sanos. Los valores de la tabla son medias geométricas (rangos). La dosis de 20 mg en adultos se administró como una perfusión de 30 minutos. La C_{ss}, máx se midió 5 minutos después de la administración de la dosis en todos los grupos pediátricos, 7 minutos después de la administración de la dosis en los adultos con la dosis de 40 mg, y después de terminar la perfusión en adultos con la dosis de 20 mg.

Grupo de edad	Grupo de dosis	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	Css,max ($\mu\text{mol/L}$)
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)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	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)

* Un paciente en el grupo de edad de 0 a 1 mes se definió como un paciente con una edad corregida de ≥ 32 semanas completas y <44 semanas completas, donde la edad corregida resultó de la suma de la edad gestacional y de la edad desde el nacimiento en semanas completas. Un paciente en un grupo de edad de 1 a 11 meses tuvo una edad corregida de ≥ 44 semanas completas.

** Dos pacientes excluidos, probablemente un metabolizador lento de la CYP2C19 y uno en tratamiento concomitante con un inhibidor de la CYP3A4.

Las predicciones basadas en modelos indican que Css, max tras la administración intravenosa de esomeprazol como una perfusión de 10 minutos, 20 minutos y 30 minutos se reducirá en un promedio de 37 % a 49 %, 54 % a 66 % y 61 % a 72 %, respectivamente, en todos los grupos de edad y dosis, comparados a cuando se administra como una inyección de 3 minutos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Los estudios de carcinogenicidad por vía oral en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica. En el programa no clínico de la formulación intravenosa de esomeprazol, no se observaron signos de irritación vascular, pero se apreció una ligera reacción inflamatoria tisular en el lugar de la inyección tras la administración subcutánea (paravenosa). Ver sección 4.8.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de sodio

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

Periodo de validez tras la reconstitución

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso de 12 horas a $30 \pm 2^\circ \text{C}$. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Sin embargo, los viales pueden ser conservados fuera del embalaje expuestos a la luz interior hasta 24 horas.

Conservar por debajo de 30°C .

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial fabricado con vidrio de transparente e incoloro, tipo I. Tapón fabricado de caucho de bromobutilo. Cápsula de aluminio y un sello flip-off de plástico.

Presentaciones: 1, 5, 10, 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente en cuanto a partículas y coloración antes de la administración. Solamente debe utilizarse la solución transparente. Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

Inyección 40 mg

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

La solución reconstituida para inyección es transparente y de incolora a muy ligeramente amarilla.

Perfusión 40 mg

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el contenido de un vial que contiene esomeprazol 40 mg en hasta 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para uso intravenoso.

Perfusión 80 mg

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el contenido de dos viales que contienen esomeprazol 40 mg en hasta 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para uso intravenoso.

La solución reconstituida para perfusión es transparente y de incolora a muy ligeramente amarilla.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DEMO S.A., Pharmaceutical Industry
21st km National Road Athens-Lamia,
14568 Krioneri, Atenas, Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 Noviembre 2015

Fecha de la última renovación: 19 Septiembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020