

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol NORMON 40 mg Polvo para solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: Sodio. cada vial contiene aproximadamente 3,28 mg de sodio

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

El polvo liofilizado es blanco o casi blanco, de aspecto poroso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol NORMON para inyección y perfusión está indicado para:

Adultos

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

Niños y adolescentes de 1 a 18 años

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

4.2. Posología y forma de administración

Adultos

Posología

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 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 rápida (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 la preparación de la solución reconstituida, 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 infusión 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 80 mg en bolo

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

Dosis 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).

Función renal alterada

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).

Función hepática alterada

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 NORMON (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 NORMON 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 a 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 la preparación de la solución reconstituida, 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 período 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 de 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 de 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 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 esomeprazol o a otros benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.

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 puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

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* (ver sección 5.1).

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.

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 aparece 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 de cadera, muñeca y columna vertebral

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.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Esomeprazol NORMON. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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.

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 omeprazol (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 NORMON se debe interrumpir durante al menos cinco 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs 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 de la 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.

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 co-administración 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%. 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). Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Fármacos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador 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. La administración oral concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19. 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.

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

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.

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 en un 29% y 69%, respectivamente.

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.

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

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo* con la pauta iv 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.

En un estudio clínico cruzado, se administraron durante 5 días clopidogrel solo (300 mg de dosis de carga seguida de 75 mg/día) y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel). La exposición al metabolito activo de clopidogrel, disminuyó en un 46% (Día 1) y en un 42% (Día 5) cuando se administraron clopidogrel y omeprazol conjuntamente. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IPA) disminuyó en un 47% (24 horas) y en un 30% (Día 5), cuando clopidogrel y omeprazol se administraron conjuntamente. En otro estudio se demostró que al administrar clopidogrel y omeprazol en distintos momentos no se prevenía su interacción, la cual, es probable que sea debida al efecto inhibitor del omeprazol sobre el CYP2C19. En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en relación a los acontecimientos cardiovasculares graves.

Mecanismo desconocido

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

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de esomeprazol

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_T 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.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Se dispone de datos limitados sobre embarazos expuestos a esomeprazol. 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 NORMON a mujeres embarazadas.

Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres lactantes; en consecuencia, no se debe utilizar Esomeprazol NORMON durante el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que Esomeprazol NORMON afecte a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8. 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 $< 1/1000$; muy raras $< 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 advertencias y precauciones de empleo 4.4)

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Raras: Agitación, confusión, depresión

Muy raras: Agresividad, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

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: Broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos).

Poco frecuentes: Sequedad de boca

Raras: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Frecuencia no conocida: colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de los enzimas hepáticos

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, necrolisis epidérmica tóxica (NET)

Frecuencia «no conocida»: Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos

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

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.

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 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: Inhibidor 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 hidrogeniones en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen una actividad farmacodinámica similar.

Lugar y 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 el enzima $H^+ K^+$ -ATPasa (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

Efecto sobre la secreción ácida gástrica

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 rápida 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 durante una media de 21 horas y por encima de 6 durante 11-13 horas, respectivamente, a lo largo de 24 horas en sujetos sanos.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida

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 solución para perfusión (n=375) o placebo (n=389). Tras la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron, u 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.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

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 administrado por vía oral, se ha observado, en algunos pacientes, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica.

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 1mg/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 <1mes 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.

Población pediátrica

En un estudio en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años) que recibían tratamiento a largo plazo con IBPs, el 61% de ellos desarrolló grados menores de hiperplasia de las células ECL sin 11 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 y excreción

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.

Los parámetros que se indican a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos metabolizadores rápidos, con un 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. 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 del enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

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

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.

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.

Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente el $2,9 \pm 1,5\%$ 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 un 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.

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

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.

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción 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 disfunción grave. En pacientes con úlceras sangrantes y disfunción 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.

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.

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 $C_{ss, max}$ 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.

Grupos de edad	Grupo de dosis	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 meses*	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 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 pobre del CYP2C19 y uno en tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP3A4.

Las predicciones basadas en modelos indican que C_{ss} , 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 estudios preclínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis únicas y repetidas, toxicidad embriofetal y mutagenicidad. 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 disodio.

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH).

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe utilizarse con otros medicamentos con la excepción de los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Periodo de validez tras la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 12 horas a 30 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe emplearse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Sin embargo, los viales pueden conservarse expuestos a la luz interior normal fuera del envase durante un periodo de hasta 24 horas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Esomeprazol NORMON 40 mg polvo para solución inyectable y para perfusión se presenta en vial de vidrio cerrado con un tapón y sellado con una cápsula en envases conteniendo 1 vial y envases clínicos con 50 viales.

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. No utilizar si existe cualquier partícula en la solución reconstituida.

Solamente para un único uso.

Si no se utiliza el contenido completo del vial reconstituido, debe desecharse la solución no utilizada de acuerdo a los requerimientos locales.

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

Perfusión 80 mg

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el contenido de 2 viales que contienen 40 mg de esomeprazol 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

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://aemps.gob.es/>