

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NEXTIUM 40 mg Polvo para solución para inyección/infusión

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial contiene <1 mmol de sodio

Para obtener una lista completa de excipientes vea la sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para solución/infusión

Polvo o torta porosa de color blanco a casi blanco

4 ESPECIFICACIONES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

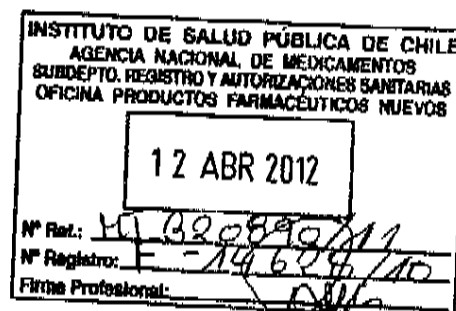
Nexium solución para inyección y para perfusión está indicado para

Adultos

- tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es posible, como por ejemplo:
 - enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis y/o síntomas severos de reflujo **graves**.
 - curación de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINEs.
 - prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINEs en pacientes en riesgo.
- ~~prevención del resangrado después de la endoscopia terapéutica para la hemorragia gástrica aguda o úlcera duodenal.~~ **mantenimiento de la hemostasia a corto plazo y la prevención de recidivas hemorrágicas después del tratamiento endoscópico de hemorragias agudas de úlceras gástricas o duodenales.**

Niños y adolescentes con edades entre 1-18 años

- ~~tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es posible, como por ejemplo:~~ **tratamiento a corto plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con esofagitis erosiva, como una alternativa a la terapia oral, cuando ésta no es posible o apropiada.**



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg**

~~enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis erosiva por reflujo y/o síntomas severos de reflujo.~~

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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 parenteral 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 tratados sintomáticamente para la enfermedad por reflujo deben ser tratados con 20 mg una vez al día.

Para la curación de úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINEs, la dosis habitual es de 20 mg una vez al día. Para la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINEs, los pacientes en 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 oral debe hacerse tan pronto como sea posible.

~~Prevención del resangrado de úlceras gástricas y duodenales~~ **Mantenimiento de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales.**

Después de la endoscopia terapéutica para el sangrado agudo por úlceras gástricas o duodenales, se debe administrar 80 mg como una infusión en bolo durante 30 minutos, seguido de una infusión intravenosa continua de 8 mg/h administrada durante 3 días (72 horas). **El tratamiento por vía parenteral de ir seguido de un tratamiento supresor de acidez con comprimidos Nexium 40 mg una vez al día durante 4 semanas (véase la información de prescripción de los comprimidos gastro-resistentes Nexium).**

~~El período de tratamiento parenteral debe ser seguido de tratamiento oral para la supresión de ácido.~~

Forma de administración

Para la preparación de la solución reconstituida, ver la sección 6.6.

Inyección

Dosis de 40 mg

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

Dosis de 20 mg

Se debe administrar 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. Cualquier porción no utilizada de la solución debe ser desechada.

InfusiónDosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

La mitad de la solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un periodo de 10 a 30 minutos. Cualquier porción no utilizada de la solución debe ser desechada.

Dosis en bolo de 80 mg

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

Dosis de 8 mg/h

La solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa continua durante un periodo de 71,5 horas (tasa calculada de la infusión de 8 mg/h. Véase la sección 6.3 sobre la vida útil de la solución reconstituida.).

Deterioro de la función renal

No se requiere de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, dichos pacientes deben ser tratados con precaución. (Ver la sección 5.2).

Deterioro de la función hepática

ERGE: No se requiere de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave, no se debe exceder la dosis máxima diaria de 20 mg de Nexium. (Ver la sección 5.2).

Úlceras sangrantes: No se requiere de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave, después de una dosis en bolo inicial de Nexium 80 mg para infusión, puede ser suficiente una dosis de infusión continua intravenosa de 4 mg/h de 71,5 horas (ver sección 5.2).

Ancianos

No se requiere de ajuste de la dosis en los ancianos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg**

Población pediátrica

Posología

Niños y adolescentes con edades entre 1-18 años

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 parenteral una vez al día, como parte de un período de tratamiento completo para la ERGE (ver las dosis en la tabla a continuación).

Por lo general, la duración del tratamiento intravenoso debe ser corta y la transferencia al tratamiento oral debe hacerse tan pronto como sea posible.

Dosis intravenosa recomendada de esomeprazol

Grupo de edad	Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo	Tratamiento sintomático de la 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

Se deberá infundir las siguientes dosis en un período de 10 a 30 minutos:

- Peso corporal menor de 55 kg: 10 mg
- Peso corporal igual o mayor a 55 kg: 20 mg
- Niños desde 1 mes a menos de 1 año de edad: 0,5 mg/kg

Forma de administración

Para la preparación de la solución reconstituida, ver la sección 6.6.

Inyección

Dosis de 40 mg

~~Se debe administrar 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

~~Se debe administrar 2,5 ml o la mitad de la solución reconstituida (8 mg/ml) como una inyección intravenosa durante un período de al menos 3 minutos. Cualquier porción no utilizada de la solución debe ser desechada.~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

Dosis de 10 mg

~~Se debe administrar 1,25 ml de la solución reconstituida (8 mg/ml) como una inyección intravenosa durante un período de al menos 3 minutos. Cualquier porción no utilizada de la solución debe ser desechada.~~

InfusiónDosis de 40 mg

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

Dosis de 20 mg

~~La mitad de la solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos. Cualquier porción no utilizada de la solución debe ser desechada.~~

Dosis de 10 mg

~~Una cuarta parte de la solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos. Cualquier porción no utilizada de la solución debe ser desechada.~~

Pacientes desde 1 mes de edad a menos de 1 año:

La solución reconstituida con 5 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% se debe diluir hasta un volumen final de 50 mL. La concentración resultante es de 40 mg: 0,8 mg/mL.

Retire una apropiada cantidad de volumen para la dosis deseada (0,5 mg/kg) y adminístrela como una infusión intravenosa en un período de 10 a 30 minutos.

Infusión intravenosa (10 mg y 20 mg) en un período de 10 a 30 minutos para pacientes entre 1 a 17 años de edad. La solución reconstituida con 5 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% se debe diluir hasta un volumen final de 50 mL.

- Para una dosis de 20 mg retire 25 mL de la solución final y adminístrela como una infusión intravenosa en un período de 10 a 30 minutos.
- Para una dosis de 10 mg retire 12,5 mL de la solución final y adminístrela como una infusión intravenosa en un período de 10 a 30 minutos.

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 la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, la pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospeche o esté

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

presente una úlcera gástrica, se debe descartar la presencia de neoplasia, ya que el tratamiento con Nexium puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a riesgo levemente aumentado de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver la sección 5.1).

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver la sección 4.5). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es inevitable, se recomienda una estrecha monitorización clínica en combinación con un aumento en 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 de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, se debe considerar el potencial de interacciones con los fármacos metabolizados por CYP2C19. Se observa una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver la sección 4.5). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como medida de precaución, se debe evitar el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

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 reducción de la acidez intragástrica durante el tratamiento con esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de fármacos si el mecanismo de absorción está influido por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con esomeprazol.

Se ha informado que omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estos reportes de interacciones no siempre se conocen. 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 de la CYP 2C19. Para atazanavir y nelfinavir, se ha reportado la disminución de los niveles séricos cuando se administra junto con el omeprazol y la administración concomitante no se recomienda. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo una reducción sustancial de la exposición a atazanavir (aproximadamente el 75% de disminución en el 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 administración concomitante de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo una

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

disminución de aproximadamente el 30% de la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con 300 mg de atazanavir/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 medio, C_{max} y C_{min} de nelfinavir por 36-39% y la AUC media, C_{max} y C_{min} para el metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se ha informado el aumento de los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg no tuvo ningún efecto sobre la exposición de 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 de amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg no tuvo ningún efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares de 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

El esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora de esomeprazol. Por lo tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas y podría ser necesaria una reducción de la 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 meseta de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se introduce o retira el tratamiento con esomeprazol. Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó el C_{max} y el AUC_t de voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

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

En voluntarios sanos, la administración oral concomitante de 40 mg de esomeprazol y cisaprida resultó en un aumento del 32% del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), pero no aumentó significativamente 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

Esomeprazol ha demostrado no tener ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con el régimen de dosis alta por vía intravenosa (80 mg+ 8 mg/h). El efecto de esomeprazol sobre los fármacos metabolizados por CYP2C19 puede ser más pronunciado durante este régimen, y los pacientes deben ser monitoreados de cerca por los efectos adversos durante el periodo de tratamiento de 3 días por vía intravenosa.

En un estudio clínico cruzado, clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) se administró durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel se redujo en un 46% (Día 1) y en 42% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) se redujo en un 47% (24 horas) y en 30% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no impidió su interacción, lo es probable que sea impulsado por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre el CYP2C19. Se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en términos de eventos cardiovasculares mayores a partir de los estudios observacionales y clínicos.

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), se tradujo en una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede dar lugar a más del doble de la exposición de esomeprazol. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentó el AUC₇ de omeprazol en un 280%. Generalmente no se requiere de un ajuste de la dosis de esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, se debe considerar el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado el tratamiento a largo plazo.

4.6 Embarazo y lactancia

Existen datos limitados para esomeprazol sobre la exposición en embarazadas. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución cuando se prescriba Nexium a mujeres embarazadas.

No se sabe si esomeprazol se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios en mujeres durante el período de lactancia. Por lo tanto, Nexium no debe utilizarse durante la lactancia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

No es probable que Nexium afecte la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

4.8 Efectos no deseados

Las siguientes reacciones adversas se han identificado o sospechado en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol administrado por vía oral o intravenosa y después de la comercialización cuando se administra por vía oral. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ y $<1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1,000$ y $<1/100$, raras $\geq 1/10,000$ y $<1/1,000$, 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

Raros: Leucopenia, trombocitopenia

Muy raros: Agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones de hipersensibilidad por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción anafiláctica/shock

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: Edema periférico

Raros: Hiponatremia

Muy raros: Hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Raros: Agitación, confusión, depresión

Muy raros: Agresión, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Común: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: Mareos, parestesia, somnolencia

Raros: Alteración del gusto

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Broncoespasmo

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg**

Trastornos gastrointestinales

Común: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas / vómitos

Poco frecuentes: Sequedad en la boca

Raros: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento en los niveles de las enzimas hepáticas

Raros: Hepatitis con o sin ictericia

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

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: Reacciones en el lugar de la administración *

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, urticaria erupción cutánea,

Raros: Alopecia, fotosensibilidad

Muy raros: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Raros: Artralgia, mialgia

Muy raros: Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: Nefritis intersticial

Trastornos del sistema reproductor y las mamas

Muy raros: Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Raros: Malestar general, aumento de la transpiración

* Las reacciones en el lugar de administración se han observado principalmente en un estudio con altas dosis de exposición de más de 3 días (72 horas). Consulte la sección 5.3.

Se ha informado discapacidad visual irreversible en casos aislados de pacientes críticamente enfermos que han recibido el omeprazol (racemato) mediante inyección intravenosa, especialmente en dosis altas, pero no se ha establecido una relación de causalidad.

Población pediátrica

Se realizó un estudio aleatorizado, abierto, multinacional para evaluar la farmacocinética de dosis repetidas por vía intravenosa durante 4 días de omeprazol una vez al día en pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad (ver la sección 5.2). Se incluyó un total de 57 pacientes (8

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

niños en el grupo de edad de 15 años) para la evaluación de la seguridad. Los resultados de seguridad son coherentes con el perfil de seguridad conocido de esomeprazol, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha existe una experiencia muy limitada con sobredosis deliberada. Los síntomas descritos en relación 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 de esomeprazol durante 24 horas no resultaron en complicaciones. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar las medidas generales de apoyo.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la bomba de protones
Código ATC: A02B C05

Esomeprazol es el S-isómero de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo enfocado específicamente. Es un inhibidor específico de la bomba de protones en la célula parietal. Tanto el R-y S-isómero de omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Sitio y mecanismo de acción

Esomeprazol es una base débil y se concentra y se convierte en la forma activa en el ambiente altamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima $H^+ K^+ ATPasa$ - la bomba de protones e inhibe la estimulación tanto basal como ácida.

Efecto sobre la secreción de ácido gástrico

Después de 5 días de la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico superior a 4 se mantuvo durante un tiempo medio de 13 horas y 17 horas, respectivamente, durante 24 horas en pacientes con ERGE sintomática. El efecto es similar, independientemente de si esomeprazol se administra por vía oral o intravenosa.

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

Durante la administración intravenosa de 80 mg de esomeprazol en infusión en bolo durante 30 minutos seguido de una infusión intravenosa continua de 8 mg/h durante 23,5 horas, el pH

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

intragástrico superior a 4, y un pH superior a 6 se mantuvo durante un tiempo promedio de 21 horas, y 11 -13 horas, respectivamente, a través 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 los pacientes después de 4 semanas, y en el 93% después de 8 semanas de tratamiento oral.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron pacientes con hemorragia por úlcera péptica confirmada endoscópicamente, caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente) para recibir la solución para perfusión de Nexium (n = 375) o placebo (n = 389). Después de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron 80 mg de esomeprazol como una perfusión intravenosa durante 30 minutos seguidos de una infusión continua de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Después del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron, en un diseño abierto, 40 mg de Nexium por vía oral durante 27 días para la supresión de ácido. La aparición de resangrado dentro de 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con Nexium en comparación con 10,3% para el grupo placebo. A los 30 días posteriores al tratamiento, la aparición de nuevas hemorragias en el grupo tratado con Nexium comparado con el grupo tratado con placebo fue de 7,7% frente a 13,6%.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, se presenta un aumento en la gastrina sérica en respuesta a la disminución de la secreción de ácido.

Se ha observado un mayor número de células ECL posiblemente relacionado con los niveles aumentados de gastrina sérica en algunos pacientes durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol administrado por vía oral.

Durante el tratamiento a largo plazo por vía oral con fármacos antisecretores, se ha informado la ocurrencia de quistes glandulares gástricos con una frecuencia levemente aumentada. 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, incluyendo 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 llevar a aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

Población pediátrica

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

pacientes por un período adicional de 4 semanas (fase doble ciego, de retirada del tratamiento). No se observaron diferencias significativas entre esomeprazol y el placebo para la variable principal de valoración de discontinuación debido a empeoramiento de los síntomas.

En un estudio controlado con placebo (52 pacientes con edad <1 mes) se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con síntomas de ERGE. Esomeprazol 0,5 mg/kg una vez al día se administró por vía oral durante un mínimo de 10 días. No se observaron diferencias significativas entre esomeprazol y el placebo en la variable principal, el cambio desde el basal en el número de ocurrencias de los síntomas de la ERGE.

Los resultados de los estudios pediátricos de muestran que 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg de esomeprazol en lactantes <1 mes de edad y de 1 a 11 meses de edad, respectivamente, redujo la media del porcentaje de tiempo con pH intra-esofágico <4.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario en sujetos sanos es aproximadamente de 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 del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilo y desmetil de esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

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

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 de aproximadamente 1,3 horas después de dosificación repetida de una vez al día. La exposición total (AUC) aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y resulta en 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 el aclaramiento sistémico causado probablemente por la inhibición de la enzima CYP2C19 por parte de esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

Después de dosis repetidas de 40 mg administradas como inyección intravenosa, la concentración plasmática máxima es de aprox. 13,6 micromol/l. La concentración plasmática máxima después de la correspondiente dosis oral es de aprox. 4.6 micromoles/l. Se puede observar un aumento menor (de aproximadamente 30%) en la exposición total tras la administración intravenosa en comparación con la administración oral. Existe un aumento dosis-lineal en la exposición total tras la administración intravenosa de esomeprazol como una perfusión durante 30 minutos (40 mg, 80 mg o 120 mg), seguido de una infusión continua (4 mg/h u 8 mg/h) durante 23,5 horas.

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

Poblaciones de pacientes especiales

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 probablemente es catalizado principalmente por CYP3A4. Después la administración repetida de 40 mg una vez al día de esomeprazol por vía oral, la exposición total media fue aproximadamente un 100% más alta en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias se incrementaron en 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 de edad avanzada (71-80 años).

Tras una única dosis oral de 40 mg de esomeprazol la exposición total media es de aproximadamente 30% más alta en mujeres que en hombres. No se observan diferencia de género después de 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 puede verse afectado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática severa, originando una duplicación de la exposición total de esomeprazol. Por lo tanto, no debe superarse una dosis máxima de 20 mg en pacientes con ERGE con disfunción severa. Para los pacientes con úlceras sangrantes e insuficiencia hepática severa, después de una dosis en bolo inicial de 80 mg, puede ser suficiente una dosis máxima de infusión continua intravenosa de 4 mg/h durante 71,5 horas. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse en la dosificación de una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con función renal disminuida. Dado que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

compuesto original, no se espera que se modifique el metabolismo de esomeprazol en los pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

En un estudio aleatorizado, de diseño abierto, multi-nacional, de dosis repetidas, esomeprazol se administró como una inyección una vez al día durante 3 minutos a través de cuatro días. En el estudio participaron un total de 59 pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad de los cuales 50 pacientes (7 niños en el grupo de 1 a 5 años) completaron el estudio y fueron evaluados por la farmacocinética de esomeprazol.

La tabla siguiente describe la exposición sistémica al esomeprazol después de la administración por vía intravenosa en forma de inyección durante 3 minutos en pacientes pediátricos y adultos sanos. Los valores de la tabla son las medias geométricas (rango). La dosis de 20 mg para los adultos se administra como una perfusión de 30 minutos. El $C_{ss\text{ máx}}$ se midió 5 minutos después de la dosis en todos los grupos pediátricos y 7 minutos después de la dosis en los adultos en la dosis de 40 mg, y después de la parada de la infusión en adultos en la dosis de 20 mg.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg**

Grupo de edad	Grupo de dosis	AUC (µmol*h/l)	C _{ss,máx} (µmol/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 es la suma de la edad gestacional y la edad después del nacimiento en semanas completas. Un paciente en el grupo de edad de 1 a 11 meses tenía una edad corregida de ≥ 44 semanas completas.

** Dos pacientes excluidos, 1 con una mayor probabilidad de ser un metabolizador lento del CYP2C19 y 1 en tratamiento concomitante con un inhibidor de la CYP3A4

Las predicciones basadas en el modelo indican que el C_{ss, máx} tras la administración intravenosa de esomeprazol como una infusión de 10 minutos, de 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 de dosificación en comparación con la dosis cuando se administra como una inyección de 3 minutos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos, según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y repetida, toxicidad embrio-fetal y mutagenicidad. Los estudios de carcinogenicidad con administración oral en la rata con la mezcla racémica han

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM PÓLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg

mostrado hiperplasia de células ECL gástricas y tumores carcinoides. Estos efectos gástricos son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la reducción de la producción de ácido gástrico y se observan después de tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción de ácido gástrico. En el programa no clínico de la formulación intravenosa de esomeprazol no hubo evidencia de vaso-irritación, pero se observó una reacción inflamatoria leve del tejido en el sitio de la inyección tras la administración mediante inyección subcutánea (paravenosa). Ver la sección 4.8.

6 ESPECIFICACIONES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico
Hidróxido de sodio para ajustar el pH

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser usado con otros medicamentos excepto los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años en todas las zonas climáticas.

Periodo de validez tras 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 debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original, con el fin de protegerlo de la luz. Sin embargo, los viales se pueden almacenar expuestos a la luz normal en interiores fuera de la caja durante un máximo de 24 horas. No almacenar a más de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de ~~5~~ X ml de borosilicato incoloro, tipo L. Tapón de bromobutilo libre de látex de caucho, tapa de aluminio y sello de plástico flip-off.

Presentaciones: ~~1 vial, 10~~ X viales.

No todos los envases pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación (si procede)

La solución reconstituida debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Sólo se debe utilizar si la solución es clara. Para un solo uso.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT320890/11

Reg.ISP N°:F-14628/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEXIUM POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg**

Si no se requiere de la totalidad del contenido del vial reconstituido, cualquier porción no utilizada de la solución debe desecharse de acuerdo con la normativa local.

Inyección de 40 mg

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

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

Infusión de 40 mg

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

Infusión de 80 mg

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el contenido de dos ampollas de 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 e incolora a ligeramente amarilla.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje

8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (S)

19342

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

Fecha de la primera autorización: 22 Agosto 2003

Fecha de la última renovación: 10 Marzo 2010

10 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

19/07/2011

