



# PIROTON®

ESOMEPRAZOL SÓDICO

Intravenoso

Venta bajo receta médica.

## PIROTON® 20 mg (Esomeprazol Sódico 20mg) Liofilizado para Inyección

Cada vial contiene Esomeprazol sódico equivalente a 20 mg de Esomeprazol y excipientes c.s.

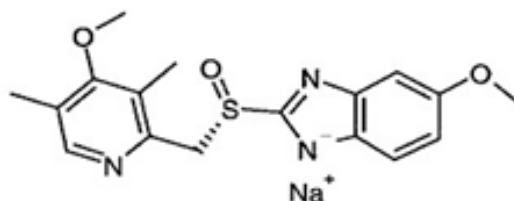
## PIROTON® 40 mg (Esomeprazol Sódico 40mg) Liofilizado para Inyección

Cada vial contiene Esomeprazol sódico equivalente a 40 mg de Esomeprazol y excipientes c.s.

### DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo es esomeprazol sódico para inyección es (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil]-1 H-Benzimidazol sódico, un inhibidor de bomba de protón que inhibe la secreción de ácido gástrico. Esomeprazol es el S-isómero de omeprazol, el cual es una mezcla de los isómeros S- y R-. Su fórmula empírica es  $C_{17}H_{18}N_3O_3SNa$  con peso molecular de 367.5 g/mol (sal sódica) y 345.4 g/mol (compuesto padre). Esomeprazol sódico es muy soluble en agua y libremente soluble en etanol (95%).

La fórmula estructural es:



Esomeprazol sódico para inyección es proporcionado como un pastel poroso, de color blanco a casi blanco, congelado, estéril o polvo en un vial de 5mL, para administración intravenosa tras la reconstitución con Cloruro de Sodio Inyección 0.9%, USP; Inyección de Ringer Lactato, USP o Dextrosa Inyección 5%, USP.

Esomeprazol sódico para inyección contiene Esomeprazol Sódico 42.5 mg equivalente a esomeprazol 40mg.

El pH de la solución reconstituida de esomeprazol sódico para inyección depende en el volumen de reconstitución y está en el rango de pH de 9 a 11. La estabilidad de esomeprazol sódico en la solución acuosa es fuertemente dependiente del pH. La velocidad de degradación aumenta con un pH en disminución.

### INDICACIONES

**Tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) con Esófagitis erosiva:**

Esomeprazol sódico para inyección es indicado para el tratamiento a corto plazo de ERGE con esofagitis erosiva en pacientes adultos y pediátricos de 1 mes a 17 años, inclusivamente como una terapia oral a alternativa cuando esomeprazol sódico no es posible o apropiado.

**Reducción de riesgos de re-sangrado de úlceras gástricas o duodenales tras la endoscopia terapéutica en adultos.**

Esomeprazol sódico para inyección es indicado para la reducción de riesgos o re-sangrado en pacientes tras la endoscopia terapéutica para úlceras duodenales o gástricas sangrantes agudas en adultos.

**POSOLOGÍA**

**Información General**

Esomeprazol sódico para inyección no debe ser administrado concomitantemente con cualquier otro medicamento a través del mismo sitio intravenoso y/o tubo. La línea intravenosa debe siempre ser lavados con la Inyección de Cloruro de Sodio 0.9%, USP, Inyección de Ringer Lactato, USP, o Inyección de Dextrosa 5%, USP ambos antes y después de la administración de Esomeprazol sódico para inyección.

La mezcla debe ser almacenada a temperatura de ambiente hasta 30°C (86°F) y debe ser administrado dentro del periodo de tiempo designado y enlistado en la Tabla 1 debajo. No se requiere refrigeración.

Table 1: Storage Time for Final (diluted) Product

<b>Diluyente</b>	<b>Administrado dentro de</b>
Cloruro de Sodio Inyección 0.9%, USP	12 horas
Inyección de Ringer lactato, USP	12 horas
Inyección de Dextrosa 5%, USP	6 horas

Los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente para materia particulada y decoloración antes de la administración, cuando la solución y el recipiente lo permitan.

Tan pronto como la terapia oral sea posible o apropiada, la terapia intravenosa con Esomeprazol Sódico para Inyección debe ser descontinuada y la terapia debe ser continuada oralmente.

**ERGE con Esofagitis Erosiva**

**Pacientes Adultos**

La dosis recomendada en adultos es Esomeprazol sódico es de 20 mg a 40 mg administrado oralmente por inyección intravenosa (no menos de 3 minutos) o infusión intravenosa (10 minutos a 30 minutos). La seguridad y eficacia de Esomeprazol sódico por inyección como un tratamiento de pacientes de ERGE con esofagitis erosiva por más de 10 días no ha sido demostrado.

El ajuste de dosis no es requerido en pacientes con impedimentos hepáticos leves y moderados (Clase A y B de Child-Pugh). Para pacientes con impedimentos hepáticos grave (Clase C de Child-Pugh), una dosis máxima de 2mg una vez al día de Esomeprazol sódico no debe ser excedida.

### **Pacientes Pediátricos**

Las dosis recomendadas para niños de 1 mes a 17 años, inclusivo, se proporcionan debajo.

La dosis debe ser infundida en 10 minutos a 30 minutos.

1 año a 17 años:

Peso corporal menor de 55kg: 10mg

Peso corporal de 55kg o más: 20mg

1 mes a menos de 1 año de edad: 0.5mg/kg

### **Reducción de riesgos de re-sangrado de úlceras gástricas o duodenales tras la endoscopia terapéutica en adultos.**

La dosis en adultos es 80 mg administrado como una infusión intravenosa en más de 30 minutos tras una infusión continua de 8mg/h por una duración total del tratamiento de 72 horas (es decir, incluye dosis inicial de 30 minutos más 71.5 horas de infusión continua). La terapia intravenosa es destinada únicamente en el manejo inicial agudo de úlceras duodenales o gástricas sangrantes y no constituye un tratamiento completo. La terapia intravenosa debe ser seguida por terapia acido-supresora oral.

Para pacientes con impedimentos hepáticos, no es necesario un ajuste de dosis de la infusión inicial de esomeprazol 80 mg. Para pacientes con impedimentos hepáticos leve a moderado (Clase A y B de Child-Pugh), una infusión continua máxima de esomeprazol 6mg/h no debe ser excedida. Para los pacientes con impedimentos hepáticos graves (clase C de Child-Pugh), una infusión continua máxima de 4mg/h no debe ser excedida.

### **Instrucciones de Preparación y Administración**

#### **Información General**

La solución reconstituida de Esomeprazol sódico debe ser almacenada a temperatura ambiente hasta 30°C (86°F) y administrada dentro de 12 horas tras la reconstitución. (Administrar dentro de 6 horas si la Inyección de Dextrosa 5% es usada tras la reconstitución).

#### **Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE) con Esofagitis Erosiva**

#### **Instrucciones de Preparación para Pacientes Adultos**

Inyección intravenosa (Vial de 20 mg o 40 mg) en no menos de 3 minutos.

El polvo liofilizado debe ser reconstituido con 5mL de Inyección de Cloruro de Sodio 0.9%, USP.

Sacar 5mL de la solución reconstituida y administrar como una inyección intravenosa en no menos de 3 minutos.

#### **Instrucciones de preparación para pacientes pediátricos**

Infusión intravenosa (Vial de 20 mg o 40 mg) de 10 a 30 minutos.

Una solución de infusión intravenosa es preparada por la primera reconstitución de contenidos de un vial\* con 5mL de Inyección de Cloruro de Sodio 0.9% USP, Inyección de Ringer Lactato USP, Inyección de Dextrosa 5% USP, y diluyendo adicionalmente la solución resultante a un volumen final de 50mL. La concentración resultante tras diluir a un volumen final de 50mL es 0.8mg/mL (para un vial de 40 mg) y 0.4 mg/mL (para vial de 20mg). La solución (mezcla) debe ser administrada como una infusión intravenosa en un periodo de 10 minutos a 30 minutos.

\*Para pacientes de 1 mes a menos de 1 año de edad, primero calcular la dosis (0.5mg/kg) para determinar el tamaño de vial necesario.

#### **Reducción de riesgo de re-sangrado de úlceras gástricas o duodenales en adultos**

##### **Instrucciones de preparación para la dosis de carga (80mg) a ser administrada en 30 minutos**

La dosis de carga de 80 mg es preparada por reconstitución de dos viales de 40mg. Reconstituir cada vial de 40 mg con Inyección de cloruro de sodio 0.9% USP. Los contenidos de los dos viales deben ser diluidos en 100mL de inyección de Cloruro de Sodio 0.9% USP para uso intravenoso. Administrar en 30 minutos.

##### **Instrucciones de Preparación para Infusión continua a ser administrada a 8mg/hora por 71.5 horas**

La infusión continua es preparada usando dos viales de 40mg. Reconstituir cada vial de 40mg con 5mL de inyección de cloruro de sodio 0.9% USP. Los contenidos de dos viales deben ser diluidos en 100mL de Inyección de Cloruro de Sodio 0.9% USP para uso intravenoso. Administrar a una velocidad de 8mg/hora por 71.5 horas.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Esomeprazol Sódico I.V. está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los sustitutos bencimidazoles o cualquier componente de la formulación. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxia, shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial aguda y urticaria.

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

Las siguientes reacciones adversas graves son descritas debajo y en la etiqueta:

- Nefritis Intersticial Aguda
- Diarrea asociada con Clostridium difficile
- Fractura Ósea
- Lupus Eritematoso Sistémico y Cutáneo
- Hipomagnesemia

#### **Experiencia de Pruebas Clínicas con Esomeprazol sódico Intravenoso**

Debido a que pruebas clínicas son realizadas bajo condiciones ampliamente variantes, los índices de reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un medicamento no pueden ser comparados directamente con los índices en las pruebas clínicas de otro medicamento y puede que no refleje los índices observados en la práctica.

## Adultos

La seguridad de esomeprazol intravenoso está basada en resultados de pruebas clínicas conducidas en dos poblaciones diferentes incluyendo pacientes que tienen ERGE sintomático con o sin un historial de esofagitis erosiva (n=199), pacientes con esofagitis erosiva (n=160), sujetos saludables (n=204) y pacientes con sangrado gástrico o úlceras duodenales (n=375).

### ERGE sintomático y Pruebas de Esofagitis Erosiva

Los datos descritos debajo reflejan la exposición a Esomeprazol sódico para inyección en 359 pacientes. Esomeprazol sódico para inyección fue estudiado únicamente en pruebas activamente controladas. La población tenía de 18 a 77 años de edad; 45% hombres, 52% caucásicos, 17% negros, 3% asiáticos, 28% otros, y tuvieron o esofagitis de reflujo erosivo (44%) o ERGE (56%). La mayoría de los pacientes recibieron dosis de 20 o 40 mg como infusión o inyección. Las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con esomeprazol intravenoso (n=359) en pruebas clínicas son enlistados debajo:

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurren a una incidencia  $\geq 1\%$  en el grupo de esomeprazol sódico.

Reacciones Adversas	% de los pacientes Esomeprazol Intravenoso (n=359)
Dolor de cabeza	10.9
Flatulencia	10.3
Náusea	6.4
Dolor Abdominal	5.8
Diarrea	3.9
Boca Seca	3.9
Mareo/Vértigo	2.8
Estreñimiento	2.5
Reacción de lugar de Inyección	1.7
Prurito	1.1

## INTERACCIONES

Esomeprazol es extensamente metabolizado en el hígado por CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios in vitro e in vivo han mostrado que no es probable que esomeprazol inhiba CYPs 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 and 3A4. No se esperan interacciones clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por estas enzimas de CYP. Los estudios de interacción han mostrado que esomeprazol no tiene ninguna interacción clínicamente significativa con fenitoína, warfarina, quinidina,

claritromicina o amoxicilina. Los reportes post-comercialización de cambios en medidas de protrombina han sido recibidos entre los pacientes en terapia de esomeprazol y warfarina concomitante. Aumentos en INR y tiempo de protrombina pueden llevar a un sangrado anormal y hasta la muerte. Los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protón y warfarina concomitantemente pueden necesitar ser monitoreados para aumentos en INR y tiempo de protrombina.

Esomeprazol puede interferir potencialmente con CYP2C19, la enzima metabolizante de esomeprazol principal. La co-administración de esomeprazol 30 mg y diazepam, un sustrato de CYP2C19, resultó en una disminución de 45% en el aclaramiento de diazepam. Los niveles plasmáticos aumentados de diazepam fueron observados 12 horas tras la dosificación y hacia adelante. Sin embargo, en ese momento, los niveles plasmáticos de diazepam estuvieron por debajo del intervalo terapéutico, y por ende esta interacción es poco probable que tenga relevancia clínica.

Clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo en parte por CYP2C19. El uso concomitante de esomeprazol 40mg resulta en concentraciones plasmáticas reducidas del metabolito activo de Clopidogrel y una reducción en la inhibición de plaquetas. Evitar la administración concomitante de Esomeprazol sódico IV con Clopidogrel. Cuando se usa esomeprazol sódico IV, considerar el uso de una terapia antiplaquetaria alternativa.

Omeprazol actúa como un inhibidor de CYP2C19. Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg diaria por una semana a 20 sujetos saludables en un estudio cruzado, aumentó el Cmax y AUC de cilostazol por 18% y 26%, respectivamente. Cmax y AUC de uno de sus metabolitos activos, 3,4-dihidro-cilostazol, el cual tiene 4 – 7 veces la actividad de cilostazol, fueron aumentados por 29% y 69%, respectivamente. En la co-administración de cilostazol con esomeprazol se espera un aumento de las concentraciones de cilostazol y su metabolito activo mencionado anteriormente. Por ende, una reducción de dosis de cilostazol de 100mg dos veces al día a 50mg dos veces al día debe ser considerado.

La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4, como Voriconazol, puede resultar en más que el doble de la exposición de esomeprazol. El ajuste de dosis de esomeprazol no es normalmente requerido para las dosis recomendadas. Sin embargo, en pacientes que pueden requerir dosis mayores, el ajuste de dosis puede ser considerado.

Medicamentos conocidos por inducir CYP2C19 y CYP3A4 (como rifampicina) puede llevar a disminuir los niveles séricos de esomeprazol. Omeprazol, del cual esomeprazol es un enantiómero, ha sido reportado por interactuar con la hierba de san juan, un inductor del CYP3A4. En un estudio cruzado en 12 sujetos saludables hombres, la hierba de san juan (300mg tres veces al día por 14 días) disminuyó significativamente la exposición sistémica de omeprazol en metabolizadores pobres de CYP2C19 (Cmax y AUC disminuido por 37.5% y 37.9%, respectivamente) y metabolizadores extensivos (Cmax y AUC disminuidos por 49.6% y 43.9%, respectivamente). Evitar el uso concomitante de la hierba de san juan o rifampicina con Esomeprazol sódico.

La co-administración de anticonceptivos orales, diazepam, fenitoína, o quinidina no mostró cambiar el perfil farmacocinético de esomeprazol.

El uso concomitante de atazanavir e inhibidores de bomba de protón no es recomendado. En la co-administración de atazanavir con inhibidores de bomba de protón se espera una disminución sustancial de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y por ende reduce su efecto terapéutico.

Omeprazol ha sido reportado por interactuar con algunos medicamentos antiretrovirales. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones no siempre son conocidos. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento de omeprazol puede cambiar la absorción de medicamentos antiretrovirales. Otros mecanismos de interacción posibles son a través de CYP2C19. Para algunos medicamentos antiretrovirales, como atazanavir y nelfinavir, se han reportado disminuciones en los niveles séricos cuando se administran juntos a omeprazol. Tras múltiples dosis de nelfinavir (1250mg, dos veces al día) y omeprazol (40 mg al día), el AUC fue disminuido por 36% y 92%, Cmax por 37% y 89% y Cmin por 39% y 75%, respectivamente, para nelfinavir y M8. Tras las múltiples dosis de atazanavir (400 mg al día) y omeprazol (40 mg al día, 2 horas antes de atazanavir), AUC fue disminuido por 94%, Cmax por 96%, y Cmin por 95%. La administración concomitante con omeprazol y medicamentos como atazanavir y nelfinavir es por ende no recomendada. Para otros medicamentos antirretrovirales, como saquinavir, los niveles séricos elevados han sido reportados con un aumento en AUC por 82%, en Cmax por 75% y en Cmin por 106% tras dosificación múltiple de saquinavir/ritonavir (1000/100 mg) dos veces al día por 15 días con omeprazol 40mg al día coadministrado de los días 11 a 15. Se debe considerar la reducción de dosis de saquinavir de la seguridad perspectiva para pacientes individuales. También hay algunos medicamentos antirretrovirales de los cuales los niveles séricos sin cambios han sido reportados cuando se administran con omeprazol.

Estudios que evalúan la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno (AINE no selectivo) o rofecoxib (AINE selectivo COX-2) no identificó ningún cambio clínicamente relevante en la farmacocinética perfiles de esomeprazol o estos AINE..

Debido a sus efectos en la secreción ácida gástrica, esomeprazol puede reducir la absorción de los medicamentos donde el pH gástrico es un determinante importante de su biodisponibilidad. Mientras que otros medicamentos que disminuyeron la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos como Ketoconazol, atazanavir, sales de hierro, erlotinib, y micofenolato mofetilato (MMF) puede disminuirse, mientras que la absorción de los medicamentos como digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. Esomeprazol es un enantiómero de omeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos saludables aumentó la biodisponibilidad de digoxina por 10% (30% en dos sujetos). Se espera que la coadministración de digoxina con Esomeprazol sódico aumenta la exposición sistémica de digoxina. Por ende, los pacientes pueden necesitar ser monitoreados cuando digoxina es tomada concomitantemente con Esomeprazol sódico.

La coadministración de omeprazol en sujetos saludables y en pacientes con trasplante recibiendo MMF ha sido reportada por reducir la exposición al metabolito activo, ácido micofenólico (MPA), posiblemente debido a una disminución en la solubilidad de MMF en un aumento de pH gástrico. La relevancia clínica de la exposición de MPA reducida en rechazo de órganos no ha sido establecida en pacientes con trasplante recibiendo Esomeprazol sódico intravenoso y MMF. Usar Esomeprazol sódico intravenoso con cuidado con los pacientes con trasplantes recibiendo MMF.

### **Interacciones con Investigaciones de Tumores Neuroendocrinos**

La disminución inducida por fármacos en la acidez gástrica produce hiperplasia celular similar a la enterocromafina y un aumento de los niveles de cromogranina A que pueden interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos.

#### **Tacrolimus**

La administración concomitante de esomeprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles séricos de tacrolimus.

#### **Metotrexato**

Reportes de caso, estudios farmacocinéticos de población publicados y análisis retrospectivos sugieren que la administración concomitante de un inhibidor de la bomba de protones y metotrexato (principalmente en dosis alta; ver información de prescripción de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o sus metabolitos de hidrometotrexato. Sin embargo, no se han realizado estudios de interacción de medicamentos formales de metotrexato con un inhibidor de la bomba de protones.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Presencia de Malestar Gástrico**

En adultos, la respuesta sintomática a la terapia con Esomeprazol sódico intravenoso no excluye la presencia de malestar gástrico. Considerar seguimiento adicional y prueba diagnóstica en pacientes adultos que tienen una respuesta subóptima o una recaída sintomática temprana tras completar el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones. En pacientes mayores se debería considerar también una endoscopia.

#### **Nefritis Intersticial Aguda**

Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes tomando un inhibidor de la bomba de protones incluyendo Esomeprazol sódico agudo, nefritis intersticial puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con un inhibidor de la bomba de protones y es generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Descontinuar Esomeprazol sódico intravenoso si se desarrolla una nefritis intersticial aguda.

#### **Diarrea asociada con Clostridium difficile**

Estudios observacionales publicados sugieren que la terapia un inhibidor de la bomba de protones como Esomeprazol sódico puede estar asociada con un aumento de riesgo de diarrea asociada con Clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Esta diagnosis debe ser considerada para la diarrea que no mejora. Los pacientes deben usar la dosis más baja y de menor duración de la terapia un inhibidor de la bomba de protones apropiada a la condición siendo tratada.

#### **Fractura Ósea**

Varios estudios observacionales publicados sugieren que la terapia del inhibidor de bomba de protón (IBP) puede estar asociada con un aumento del riesgo de fracturas relacionadas a la osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia con un inhibidor de la bomba de protones a largo plazo (un año o más). Los pacientes deben usar la dosis más baja y de menor



duración de la terapia con un inhibidor de la bomba de protones apropiada para la condición siendo tratada. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas a la osteoporosis deben ser manejados de acuerdo a las guías de tratamiento establecidas.

### **Lupus Eritematoso Sistémico y Cutáneo**

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) y lupus eritematosa sistémica (LES) han sido reportadas en pacientes tomando inhibidores de la bomba de protones, incluyendo esomeprazol. Estos eventos han ocurrido como nuevo inicio y en exacerbaciones de enfermedad auto-inmunitaria existente. La mayoría de los casos de lupus eritematoso inducido por un inhibidor de la bomba de protones fueron LEC.

La forma más común de LEC reportada en pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones fue LEC subagudo (LESC) y ocurrieron entre semanas y años tras la terapia de medicamento continuo en pacientes en un rango de infantes a ancianos. Generalmente, los resultados histológicos fueron observados sin involucrar en los órganos.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es reportada con menor ocurrencia que LEC en pacientes recibiendo un inhibidor de la bomba de protones. El LES asociado a un inhibidor de la bomba de protones es usualmente más leve que los LES no inducidos por el tratamiento. El inicio de LES típicamente ocurrió dentro de días a años tras la iniciación del tratamiento principalmente en pacientes con un rango de adultos jóvenes a ancianos. La mayoría de los pacientes presentaron un sarpullido; sin embargo, artralgia y citopenia también fueron reportados.

Evitar la administración de un inhibidor de la bomba de protones por más del tiempo indicado médicamente. Si los signos y síntomas consistentes con LEC o LES son notados en pacientes recibiendo Esomeprazol sódico intravenosos, discontinuar el medicamento y referir al paciente al especialista apropiado para su evaluación. La mayoría de los pacientes mejoran con la discontinuación del inhibidor de la bomba de protones solo en 4 a 12 semanas. La prueba serológica (ej. ANA) puede ser positiva y los resultados de la prueba serológica elevados pueden tomar más tiempo en resolverse que las manifestaciones clínicas.

### **Interacción con Clopidogrel**

Evitar el uso concomitante de Esomeprazol sódico con Clopidogrel. Clopidogrel es un pro medicamento. La inhibición de agregación de plaquetas por clopidogrel es completamente debido a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo puede ser afectado por el uso con medicamentos concomitantes, como esomeprazol, que inhibe la actividad CYP2C19. El uso concomitante de clopidogrel con esomeprazol 40 mg reduce la actividad farmacológica de clopidogrel. Cuando se usa Esomeprazol sódico se puede considerar una terapia antiplaquetaria alternativa.

### **Hipomagnesemia**

Hipomagnesemia, sintomática y asintomática, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones por al menos tres meses, en la mayoría de los casos tras un año de terapia. Eventos adversos graves incluyen tetania, arritmias, y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de hipomagnesemia requirió un reemplazo de magnesio y discontinuación de un inhibidor de la bomba de protones.

Para pacientes que deben estar en tratamiento prolongado que toman un inhibidor de la bomba de protones con medicamentos como digoxina en medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (ej. diuréticos), profesionales de la salud pueden considerar el monitoreo de niveles magnésicos antes de la iniciación del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones y periódicamente.

### **Interacción con Hierba de San Juan o Rifampina**

Medicamentos que inducen CYP2C19 o CYP3A4 (como hierba de san juan o rifampina) pueden disminuir sustancialmente las concentraciones de esomeprazol. Evitar el uso concomitante de Esomeprazol sódico con la Hierba de San Juan o Rifampina.

### **Interacciones con Investigaciones Diagnósticas para Tumores Neuroendocrinos**

Los niveles de Cromogranina A sérica (CgA) aumentan secundariamente a la disminución inducida por medicamentos en acidez gástrica. El nivel de CgA aumentado puede causar resultados positivos falsos en investigaciones diagnósticas para tumores neuroendocrinas. Los médicos deben detener temporalmente el tratamiento de esomeprazol al menos 14 días antes de la evaluación de los niveles de CgA y consideran repetir la prueba si los niveles de CgA inicial son altos. Si las pruebas seriales son realizadas (ej, para monitoreo), el mismo laboratorio comercial debe ser usado para la prueba, ya que los rangos de referencia entre las pruebas puede variar.

### **Interacción con Metotrexato**

La literatura sugiere que el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones con metotrexato (principalmente en dosis alta; ver la información de prescripción de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o sus metabolitos, posiblemente llevando a toxicidades de metotrexato. En la administración de alta dosis de metotrexato, un retiro temporal de un inhibidor de la bomba de protones puede ser considerado en algunos pacientes.

## **EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

#### **Resumen de Riesgo**

No hay estudios adecuados y bien controlados con Esomeprazol sódico en mujeres embarazadas. Esomeprazol es el *s*-isómero de omeprazol. Datos epidemiológicos disponibles fallan en demostrar un aumento de riesgo de malformaciones congénitas mayores u otros resultados adversos del embarazo con el uso de omeprazol en el primer trimestre. Los estudios de reproducción en ratas y conejos resultó en una letalidad embrionaria dependiente de la dosis en las dosis de omeprazol que fueron aproximadamente 3.4 - 34 veces una dosis humana oral de 40 mg (basado en el área de la superficie corporal para una persona de 60 kg).

La teratogenicidad no fue observada en estudios de reproducción animal con la administración de esomeprazol magnésico oral en ratas y conejos con dosis de 68 veces y 42 veces, respectivamente, una dosis oral humana de 40 mg (basado en el área de la superficie corporal de una persona de 60

kg). Cambios en la morfología ósea fueron observados en las crías de ratas dosificadas a través de la mayor parte del embarazo y lactancia a dosis iguales a o mayores de aproximadamente 34 veces una dosis oral humana de 40 mg. Cuando la administración materna fue confinada a únicamente gestación, no hubo efectos en la morfología fiseal ósea en las crías de cualquier edad.

Los riesgos de fondo estimado de malformaciones graves en recién nacidos y abortos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos en recién nacidos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos, los riesgos de fondo estimado de malformaciones graves en recién nacidos y abortos en embarazos reconocidos clínicamente es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

## **Datos**

### **Datos Humanos**

Esomeprazol es el S-isómero de omeprazol. Cuatro estudios epidemiológicos compararon la frecuencia de anomalías congénitas dentro de los infantes nacidos de mujeres que usaron omeprazol durante el embarazo con la frecuencia de anomalías en los infantes de mujeres expuestas a un antagonista receptor H<sub>2</sub> u otros controles.

Una población basada en estudios epidemiológicos de cohortes retrospectivos del Registro de Nacimiento Médico Suizo, que cubre aproximadamente 99% de los embarazos, de 1995 a 99, reportado en 955 infantes (824 expuestos durante el primer trimestre con 39 de estos expuestos después del primer trimestre, y 131 expuestos tras el primer trimestre) cuyas madres usaron omeprazol durante el embarazo. El número de infantes expuestos en el útero de omeprazol que tuvieron cualquier malformación, bajo peso al nacimiento, bajo puntaje de Apgar, u hospitalización fue similar al número observado en esta población. El número de infantes nacidos con defectos del septo ventricular y el número de infantes mortinatos fueron ligeramente mayores en infantes expuestos a omeprazol que el número esperado en esta población.

Un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población que cubre todos los nacimientos en vivo en Dinamarca de 1996 a 2009, reportados en 1800 nacimientos cuyas madres usaron omeprazol durante el primer trimestre de embarazo y 837,317 nacimientos cuyas madres no usaron ningún inhibidor de bomba de protón. El índice general de defectos al nacimiento en infantes nacidos de madres con exposición en el primer trimestre a omeprazol fue 2.9% y 2.6% en infantes nacidos de mujeres no expuestas a cualquier inhibidor de bomba de protón durante el primer trimestre.

Un estudio de cohorte retrospectivo reportado en 689 mujeres embarazadas expuestas a bloqueadores de H<sub>2</sub> u omeprazol en el primer trimestre (134 expuestos a omeprazol) y 1,572 mujeres embarazadas no expuestas a ninguno durante el primer trimestre. El índice de malformación general en crías nacidas de madres con exposición a omeprazol en el primer trimestre, un bloqueador H<sub>2</sub>, o que no fueron expuestas fue 3.6%, 5.5% y 4.1%, respectivamente.

Un estudio de cohorte observacional prospectivo pequeño le dio seguimiento a 113 mujeres expuestas a omeprazol durante el embarazo (89% con exposiciones de primer trimestre). El índice reportado de malformaciones congénitas mayores fue 4% en el grupo de omeprazol, 2% en controles expuestos a no teratógenos, y 2.8% en enfermedad de controles emparejados. Los índices de abortos

espontáneos y electivos, partos prematuros, edad gestacional en el parto, y el peso de nacimiento medio fueron similares entre los grupos.

Varios estudios no han reportados efectos adversos a corto plazo aparentes en los niños cuando una dosis oral única o omeprazol intravenoso fue administrado a más de 200 mujeres embarazadas como pre-medicaciones para operación cesárea bajo anestesia general.

## **Datos Animales**

### **Omeprazol**

Los estudios reproductivos conducidos con omeprazol en ratas a dosis orales hasta 138 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces una dosis oral humana de 40mg en una base del área de la superficie corporal) y en conejos a dosis hasta 69.1 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base de área de la superficie corporal) durante organogénesis no revela ninguna evidencia para un potencial teratogénico de omeprazol. En conejos, omeprazol en un rango de dosis de 6.9 a 69.1 mg/kg/día (aproximadamente 3.4 a 34 veces la dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal) administrada durante la organogénesis produjo aumentos relacionados a la dosis en embrio-letalidad, resorciones fetales y perturbaciones de embarazo. En ratas, la toxicidad embrio/fetal relacionadas a la dosis y toxicidad de desarrollo postnatal fueron observados en crías resultando de padres tratados con omeprazol a 13.8 a 138.0 mg/kg/día (aproximadamente 3.4 a 34 veces la dosis humana oral de 40mg en una base del área de la superficie corporal), administrada antes del apareamiento en el periodo de lactancia.

### **Esomeprazol**

No se observaron efectos en el desarrollo embrio-fetal en los estudios de reproducción con omeprazol magnésico en ratas a dosis orales de hasta 280 mg/kg/día (aproximadamente 68 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal) o en conejos a dosis orales hasta 86 mg/kg/día (aproximadamente 1 veces una dosis humana oral en una base del área de la superficie corporal) administrada durante organogénesis.

El estudio de toxicidad en desarrollo pre y post natal en ratas con puntos finales adicionales para evaluar el desarrollo óseo fue realizada con esomeprazol magnésico a dosis orales de 14 a 280 mg/kg/día (aproximadamente 3.4 a 68 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal). La supervivencia post-natal neonatal/temprana (de nacimiento a destete) fue disminuida a dosis iguales a o mayores de 138 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal). El peso corporal y ganancia de peso corporal fueron reducidos en retrasos en el desarrollo de neuro-comportamiento o general en el plazo tras el destete inmediato fueron evidentes a dosis iguales a o mayores de 69 mg/kg/día (aproximadamente 17 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal). En adición, disminuir la longitud del fémur, anchura y grosor del hueso cortical, disminución en el grosor del plato de crecimiento tibial y mínimo a la hipocelularidad de médula ósea leve fueron notados a dosis iguales o mayores de 14 mg/kg/día (aproximadamente 3.4 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal). Displasia fiseal en el fémur fue observada en las crías de ratas tratadas con dosis orales de esomeprazol magnésico a dosis

iguales o mayores de 138 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal).

Efectos en el hueso materno fueron observados en ratas embarazadas y lactando en un estudio de toxicidad pre y post natal cuando esomeprazol magnésico fue administrado a dosis orales de 14 a 280 mg/kg/día (aproximadamente 3.4 a 68 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal). Cuando las ratas fueron dosificadas del día gestacional 7 hasta el destete en el día postnatal 21, una disminución estadísticamente significativa en el peso del fémur materno de hasta 14% (como se compara con el tratamiento placebo) fue observada a dosis iguales o mayores de 130 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal).

Un estudio de desarrollo pre y post natal en ratas con esomeprazol sódico (usando dosis equimolares comparadas al estudio de esomeprazol magnésico) produjeron resultados similares en madres y crías como se describen anteriormente.

Un estudio de toxicidad en desarrollo en seguimiento en ratas con puntos de tiempo adicionales para evaluar el desarrollo óseo de las crías del día postnatal 2 a la adultez fue realizado con esomeprazol magnésico a dosis orales de 280 mg/kg/día (aproximadamente 68 veces una dosis humana oral de 40 mg en una base del área de la superficie corporal) donde la administración de esomeprazol fue del día gestacional 7 al día gestacional 16 hasta el parto. Cuando la administración materna fue confinada a la gestación únicamente, no hubo efectos en la morfología fiseal ósea en las crías de cualquier edad.

## **Lactancia**

### **Resumen de Riesgo**

Esomeprazol es el S-isómero de omeprazol y los datos limitados sugieren que omeprazol puede estar presente en la leche humana. No hay datos clínicos en los efectos de esomeprazol en el infante amamantado o en la producción de leche. Los beneficios en desarrollo y de salud de la lactancia deben ser considerada junto con la necesidad clínica de la madre de esomeprazol sódico y cualquier potencial de eventos adversos en el infante amamantado de esomeprazol sódico o de la condición materna subyacente.

### **Uso Pediátrico**

La seguridad y efectividad de esomeprazol sódico para inyección han sido establecidas en los pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad para el tratamiento a corto plazo de ERGE con esofagitis erosiva. Sin embargo, la efectividad no ha sido establecida en los pacientes menores de 1 mes de edad.

#### **1 mes a 17 años de edad**

El uso de esomeprazol sódico intravenoso para inyección en pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad para el tratamiento a corto plazo de ERGE con esofagitis erosiva es apoyada por: a) resultados observados de un estudio farmacocinético (FC) en esomeprazol sódico para inyección

realizado en pacientes pediátricos, b) predicciones de un modelo de población FC que compara los datos FC intravenoso entre adultos y pacientes pediátricos, y c) relación entre la exposición y resultados Farmacodinámicos obtenidos de IV en adultos y datos orales pediátricos y d) los resultados FC ya incluidos en la etiqueta vigente aprobada y de estudios adecuados y bien controlados que apoyan la aprobación de esomeprazol sódico para inyección para adultos.

### **Neonatos de 0 a 1 mes de edad**

Tras la administración de esomeprazol sódico en neonatos la media geométrica (rango) para CL fue 0.17 L/h/kg (0.04 L/h/kg – 0.32 L/h/kg).

La seguridad y eficacia de esomeprazol sódico en neonatos no han sido establecidas.

### **Datos en Animales Jóvenes**

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, esomeprazol fue administrada con las sales de estroncio y magnesio a dosis orales de aproximadamente 34 a 68 veces a dosis humana diaria de 40 mg en base al área de la superficie corporal. Aumentos en la muerte fueron observados en la dosis alta, y en todas las dosis de esomeprazol, que fueron disminuidas en el peso corporal, ganancia de peso corporal, peso del fémur y longitud del fémur, y disminuciones en el crecimiento general.

### **Uso Geriátrico**

Del número total de pacientes que reciben Esomeprazol sódico oral en pruebas clínicas, 1459 fueron 65 a 74 años de edad y 354 pacientes tenían  $\geq 75$  años de edad.

No se observaron diferencias en general en la seguridad y eficacia entre los ancianos e individuos jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero mayor sensibilidad de algunos individuos mayores no pueden ser descartadas.

### **Impedimentos Hepáticos**

Para pacientes adultos con ERGE, no se necesitan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clases A y B). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) una dosis de 20 mg una vez al día no debe ser excedida.

Para pacientes adultos con sangrado gástrico o úlceras duodenales e impedimentos hepáticos, no se requiere ajuste de dosis de la infusión inicial de esomeprazol 80mg. Para pacientes adultos con impedimentos hepáticos leve a moderado (Child-Pugh Clases A y B), una infusión continua máxima de esomeprazol 6 mg/h no debe ser excedida. Para pacientes adultos con impedimentos hepáticos graves (Child-Pugh Clase C), una infusión continua máxima de 4 mg/h no debe ser excedida.

### **MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN**

La dosis letal mínima de esomeprazol sódico en ratas tras la administración bolo fue 310 mg/kg (aproximadamente 75 veces la dosis humana en una base del área de la superficie corporal). Los signos principales de toxicidad aguda fueron actividad motora reducida, cambios en la frecuencia respiratoria, temblores, ataxia y convulsiones clónicas intermitentes.

Los síntomas descritos en la conexión con sobredosis deliberada de esomeprazol sódico (experiencia limitada de dosis en exceso de 240 mg/día) son transitorios. La dosis oral única de 80 mg y dosis intravenosa de 308 mg de esomeprazol en 24 horas no tuvieron incidentes. Los reportes de sobredosis con omeprazol en humanos pueden también ser relevante. Las dosis con un rango de hasta 2,400 mg (120 veces la dosis clínica recomendada usual). Manifestaciones fueron variables, pero se incluyeron la confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náusea, diaforesis, sonrojo, dolor de cabeza, boca seca y otras reacciones adversas similares a las observadas en una experiencia clínica normal. No se conoce un antídoto específico para esomeprazol. Ya que esomeprazol es extensamente vinculado con proteína, no se espera que sea eliminado por diálisis. En el evento de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Igual que con el manejo de cualquier sobredosis, la posibilidad de ingestión múltiple de medicamento debe ser considerada. Para información vigente en el tratamiento de cualquier sobredosis de medicamento, un Centro de Control de Envenenamiento Regional certificado debe ser contactado. Los números de teléfono son enlistados en la Referencia de Médicos (PDR) o libro de teléfonos locales.

## **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **Mecanismo de Acción**

Esomeprazol es un inhibidor de bomba de protón que suprime la secreción de ácido gástrico por inhibición específica del H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa en la célula parietal gástrica. Los S y R-isómeros de omeprazol son protonados y convertidos en el compartimiento ácido de la célula parietal formando el inhibidor activo, la sulfonamida aquiral. Actuando específicamente en la bomba de protón, esomeprazol bloquea el paso final en la producción de ácido, por ende reduciendo la acidez gástrica. Este efecto está relacionado a la dosis hasta la dosis diaria de 20 a 40 mg y lleva a la inhibición de secreción de ácido gástrico.

### **Farmacodinámicas**

#### **Actividad anti-secretoria**

El efecto de esomeprazol intravenoso en el pH intragástrico fue determinado en dos estudios separado. En el primer estudio, 20mg de Esomeprazol sódico para inyección fue administrado intravenosamente una vez al día en un índice constante en 30 minutos por 5 días. Veintidós sujetos saludables fueron incluidos en el estudio. En el segundo estudio, 40mg de Esomeprazol sódico para inyección fue administrado intravenosamente una vez al día en índice constante en 30 minutos por 5 días. Veintiocho sujetos saludables fueron incluidos en el estudio.

Tabla 3. Efecto de Esomeprazol sódico para inyección en el pH intragástrico en el Día 5.

	<b>Esomeprazol 40 mg (n=38)</b>
% Tiempo Gástrico pH>4 (95% CI)	66.2 62.4–70.0

**El pH Gástrico fue medido en un periodo de 24 horas**

En un estudio en voluntarios caucásicos saludables con H. piroli negativo (n=24), el % de tiempo en 24 horas (95% CI) cuando el pH intragástrico fue > 6 y >7 fue 52.3% (40.3 – 64.4) y 4.8% (1.8 – 7.8), respectivamente durante la administración de esomeprazol como una infusión intravenosa de 80mg en 30 minutos seguido de una infusión continua de 8 mg/h por 23.5 horas.

En un estudio de sujetos chinos saludables con H. piroli negativo y H. piroli positivo (General N=19), el % tiempo de 24 horas (95% CI) cuando el pH intragástrico fue >6 y >7 fue 53% (45.6 – 60.3) fue 15.1% (9.5 – 20.7) en la población de estudio general durante la administración de esomeprazol como infusión intravenosa de 80mg en 30 minutos seguido de una infusión continua de 8 mg/h por 23.5 horas. Cuando se comparan los sujetos con H. piroli positivo (n=8) vs negativo (n=11), el porcentaje de tiempo en un periodo de 24 horas con pH intragástrico > 6 [59% vs 47%] y con pH >7 [17% vs 11%] tiende a ser mayor en los sujetos H. piroli positivo.

### **Efectos de Gastrina Sérica**

En estudios orales, el efecto de las concentraciones de esomeprazol sódico en la gastrina sérica fue evaluado en aproximadamente 2,700 pacientes en las pruebas clínicas hasta 8 semanas y en más de 1300 pacientes por hasta 6 a 12 meses. El nivel de gastrina en ayuna media en una manera relacionada a la dosis. Este aumento alcanzó una llanura dentro de dos a 3 meses de terapia y retornó a los niveles basales dentro de cuatro semanas tras la discontinuación de la terapia.

El aumento de gastrina causa hiperplasia celular parecida a enterocromafines y niveles de Cromogranina A sérica (CgA). El aumento de los niveles CgA puede causar resultados positivos falsos en las investigaciones de diagnóstico para tumores neuroendocrinos. Los médicos deben detener temporalmente el tratamiento de esomeprazol por al menos 14 días antes de evaluar los niveles CgA y considerar repetir la prueba si los niveles CgA iniciales son altos.

### **Efectos Celulares parecidos a Enterocromafines (ECL)**

No hay datos disponibles en los efectos de esomeprazol intravenoso en la célula ECL.

En estudios de carcinogenicidad de 24 meses de omeprazol oral en ratas, una ocurrencia significativa relacionada a la dosis de los tumores carcinoides de célula ECL gástrica e hiperplasia celular ECL fue observada en animales hembras y macho. Los tumores carcinoides también han sido observados en ratas sometidas a fundectomía o tratamiento a largo plazo con otros inhibidores de bomba de protón o altas dosis de antagonistas receptores de H2.

Especímenes de biopsia gástrica humana han sido obtenidos de más de 3000 pacientes (ambos niños y adultos) tratados oralmente con omeprazol en pruebas clínicas a largo plazo. La incidencia de hiperplasia de célula ECL en estos estudios aumentó con el tiempo; sin embargo, no se han encontrado casos de carcinoides de célula ECL, displasia o neoplasia en estos pacientes.

En más de 1000 pacientes tratados con esomeprazol sódico 40mg/día hasta 6-12 meses, la prevalencia de la hiperplasia de la célula ECL aumentó con tiempo y dosis. Ningún paciente desarrolló carcinoides de célula ECL, displasia o neoplasia en la mucosa gástrica.

### **Efectos Endocrinos**



Esomeprazol sódico no tuvo efecto en la función de tiroidea cuando se administra en dosis orales de 20 a 40 mg por 4 semanas. Otros efectos de Esomeprazol sódico en el sistema endocrino fueron evaluados usando los estudios de omeprazol. Omeprazol administrado en dosis orales de 30 a 40 mg por 2 a 4 semanas no tuvo efecto en el metabolismo carbohidrato, niveles circulantes de hormona paratiroidea, cortisol, estradiol, testosterona, prolactina, Colecistoquinina o secretina.

## Farmacocinéticas

### Absorción

El perfil farmacocinéticos de Esomeprazol sódico para Inyección de 20 mg y 40mg fue determinado en 24 voluntarios sanos para la dosis de 20 mg y 38 voluntarios saludables para la de 40 mg tras una administración diaria de 20 y 40 mg de Esomeprazol sódico para inyección por velocidad constante en 30 minutos por cinco días. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 4. Parámetros Farmacocinéticos de Esomeprazol sódico tras la dosificación intravenosa por 5 días.**

Parámetro	Esomeprazol sódico I.V.	
	20 mg	40 mg
AUC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	5.11 (3.6996:6.61)	16.21 (14.46:18.16)
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	3.86 (3.16: 4.72)	7.51 (6.93:8.13)
$t_{1/2}$ (h)	1.05 (0.90:1.22)	1.41 (1.30:1.52)

### Los valores representan la media geométrica) (95% CI)

Durante la administración de esomeprazol en 24 horas como infusión intravenosa de 80mg en 30 minutos seguido de una infusión continua de 9mg/h por 23.5 horas (por un total de 24 horas) en voluntarios saludables (n=24), los parámetros de esomeprazol FC [valor medio geométrico (95% CI)] fueron los siguientes: AUCt 111.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  (100.5-122.7  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ),  $C_{\text{max}}$  15.0  $\mu\text{mol/L}$  (13.5-16.6  $\mu\text{mol/L}$ ), y una concentración plasmática de estado estable ( $C_{\text{ss}}$ ) 3.9  $\mu\text{mol/L}$  (3.5-4.5  $\mu\text{mol/L}$ ).

En un estudio de voluntarios saludables caucásicos evaluando omeprazol 80 mg en 30 minutos, seguido de 8 mg/h en 23.5 h, exposiciones de esomeprazol sistémico fueron modestamente mayores (~17%) en los metabolizadores intermedios CYP2C19 (IM; n=6) comparados con los metabolizadores extensivos (EM; n=17) de CYP2C19. Diferencias de FC similar fueron notadas en estos genotipos en

un estudio de voluntarios chinos saludables que incluye 7 EM y 11 IM. Hay información muy limitada de FC para metabolizadores pobres (PM) de estos estudios.

### **Distribución**

Esomeprazol está 97% vinculado a las proteínas plasmáticas. La vinculación de proteína plasmática es constante en el rango de concentración de 2-20  $\mu\text{mol/L}$ . El volumen aparente de distribución en estado estable en voluntarios saludables es aproximadamente 16L.

### **Eliminación**

#### **Metabolismo**

El Esomeprazol es extensamente metabolizado en el hígado por el sistema de enzima de citocromo P450 (CYP). Los metabolitos de esomeprazol carecen de actividad anti-secretora. La parte principal del metabolismo de esomeprazol depende de la isoenzima CYP2C19, la cual forma los metabolitos hidroxilado y desmetilado. La cantidad restante es dependiente de CYP3A4 la cual forma el metabolito de Sulfona. Las isoenzimas CYP2C19 exhiben polimorfismo en el metabolismo de esomeprazol, ya que algunos 3% de los caucásicos y 15-20% de los asiáticos carecen de CYP2C19 y son llamados Metabolizadores pobres. En el estado estable, el índice de AUC en los metabolizadores pobres a AUC en el resto de la población (metabolizadores extensivos) es aproximadamente 2.

Tras la administración de dosis equimolares, el S y R-isómero son metabolizados diferentemente por el hígado, resultando en mayores niveles plasmáticos del S que en el R-isómero.

### **Excreción**

Esomeprazol es excretado como metabolitos principalmente en la orina pero también en las heces fecales. Menos de 1% de medicamento original es excretado en la orina. Esomeprazol es completamente eliminado del plasma, y no hay acumulación durante la administración una vez al día. La vida media de eliminación plasmática de esomeprazol intravenoso es aproximadamente 1.1 a 1.4 horas y es prolongado con el aumento de dosis de esomeprazol intravenoso. Durante la administración de esomeprazol en 24 horas como una infusión intravenosa de 80mg en 30 minutos tras una infusión continua de 8mg/h por un aclaramiento plasmático (CL) de 23.5 horas es aproximadamente 5.9 a 7.2 L/h.

### **Uso Concomitante con Clopidogrel**

Resultados de un estudio cruzado en sujetos saludables han mostrado una interacción farmacocinética entre clopidogrel (300mg dosis de carga/75mg dosis de mantenimiento al día) y esomeprazol (40 mg p.o. una vez al día) cuando es coadministrado por 30 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel fue reducido por 35% a 40% en este periodo de tiempo. Los parámetros Farmacodinámicos también fueron medidos y demostraron que el cambio en la

inhibición de la agregación de plaquetas estuvo relacionada al cambio en la exposición del metabolito activo de clopidogrel.

#### **Uso Concomitante con Micofenolato Mofetilo (MMF)**

La administración de omeprazol 20mg dos veces al día por 4 días y una dosis de 1000mg única de MMF aproximadamente una hora tras la última dosis de omeprazol a 12 sujetos saludables en un estudio cruzado resultaron en un 52% de reducción en el Cmax y 23% de reducción en el AUC y MPA.

#### **Poblaciones Específicas**

Investigación de edad, género, raza, renal e impedimento hepático y estado metabolizador han sido realizadas previamente con esomeprazol oral. Las farmacocinéticas de esomeprazol no esperan ser afectada de manera diferente por factores intrínsecos o extrínsecos tras la administración intravenosa en comparación con la administración oral. Las mismas recomendaciones para ajuste de dosis en poblaciones especiales son sugeridas para esomeprazol intravenoso como para esomeprazol oral.

#### **Edad: Población Geriátrica**

En estudios orales, los valores AUC y Cmax fueron ligeramente mayores (25% y 18%, respectivamente) en ancianos como fue comparado con sujetos más jóvenes en estado estable. El ajuste de dosis basado en la edad no es necesario.

#### **Edad: Población Pediátrica**

En un estudio aleatorizado, abierto, multinacional, de dosis repetida, esomeprazol FC fue evaluado tras una inyección de 3 minutos una vez al día en un total de 50 pacientes pediátricos de 0 a 17 años de edad, inclusivo. Los valores plasmáticos AUC de esomeprazol fue esomeprazol sódico de 20mg fue 183% y 60% mayor en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad y 12-17 años de edad respectivamente comparado con adultos con 20mg. Análisis farmacocinéticos subsecuentes predijeron que el régimen de dosis de 0.5 mg/kg una vez al día para pacientes pediátricos de 1-11 meses de edad, 10mg para pacientes pediátricos 1-17 años con peso corporal de <55 kg, y 20mg para pacientes pediátricos de 1-17 años con un peso corporal de >55kg alcanzará una exposiciones plasmáticas de estado estable comparable (AUC<sub>0-24</sub>) a esos observados en pacientes adultos administrados en 20mg de Esomeprazol sódico una vez cada 24 horas. Además, aumentando la infusión con duración de 3 minutos a 10 minutos o 30 minutos fue prevista a producir valores Cmax en estado estable que fueron comparables a los observados en pacientes adultos en la dosis de 40 mg y 20mg de Esomeprazol.

#### **Género**

En estudios orales, los valores AUC y Cmax fueron ligeramente mayores (13%) en mujeres que en hombres a estado estable. Pequeñas diferencias han sido observadas para administración intravenosa de esomeprazol. El ajuste de dosis basado en el género no es necesario.

#### **Impedimento Hepático**

En estudios orales, las farmacocinéticas en estado estable de esomeprazol obtenido tras la administración de 40mg una vez al día a 4 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), moderada (Child-Pugh Clase B), y grave (Child-Pugh Clase C) fueron comparables a las obtenidas en 36 pacientes hombres y mujeres de ERGE con función hepática normal. En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, los AUC estuvieron dentro del rango esperado en pacientes con función hepática normal. En pacientes con insuficiencia hepática grave, los AUC fueron 2 a 3 veces mayores que en pacientes con función hepática normal. No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) una dosis mínima de 20mg una vez al día no debe ser excedida.

No hay datos farmacocinéticos disponibles para esomeprazol administrado como una administración intravenosa continua en pacientes con impedimentos hepáticos. Las farmacocinéticas de omeprazol 80mg en 30 minutos, seguido de 8mg/h en 47.5 horas en pacientes con impedimentos hepáticos leve (Child-Pugh Clase A; n=5), moderado (Child-Pugh Clase B; n=4) y grave (Child-Pugh Clase C; n=3) fueron comparados a los obtenidos en 24 voluntarios hombres y mujeres saludables. En pacientes con impedimentos hepáticos leve a moderado, el aclaramiento de omeprazol y la concentración plasmática en estado estable fueron aproximadamente 35% menor y 50% mayor, respectivamente, que en los voluntarios saludables. En pacientes con impedimentos hepáticos graves, el aclaramiento de omeprazol fue 50% del de los voluntarios saludables y la concentración plasmática en estado estable fue el doble que en los voluntarios saludables.

Para pacientes adultos con sangrado gástrico o úlceras duodenales e impedimentos hepáticos, no se necesita un ajuste de dosis para la infusión inicial de esomeprazol 80mg. Para pacientes adultos con impedimentos hepáticos leve a moderado (Child-Pugh Clases A y B), una infusión continua máxima de esomeprazol 6mg/h no debe ser excedida. Para pacientes adultos con impedimentos hepáticos graves (Child-Pugh Clase C), una infusión continua máxima de 4mg/h no debe ser excedida.

### **Impedimento Renal**

No se espera que la farmacocinética de esomeprazol en pacientes con insuficiencia renal se altere en relación a voluntarios sanos ya que menos del 1% de esomeprazol se excreta sin cambios en la orina.

### **Microbiología**

#### **Efectos en Ecología Microbiana Gastrointestinal**

La acidez gástrica disminuida debido a cualquiera de los medios incluyó inhibidores de bomba de protones, recuentos gástricos aumentados de bacteria normalmente presente en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de bomba de protones pueden llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales como Salmonella y Campylobacter y, en pacientes hospitalizados, posiblemente Clostridium difficile.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Mantener fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en el vial y en la caja. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Almacenar por debajo de 30°C. Proteger de la luz.

**Preparaciones para el uso:**

Esomeprazol sódico para inyección durante no menos de 3 minutos

El polvo liofilizado debe reconstituirse con 5 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP.

Retirar 5 ml de la solución reconstituida y administrar como una inyección intravenosa durante no menos de 3 minutos.

La solución reconstituida debe almacenarse a temperatura ambiente hasta 30 °C (86 ° F) y administrado dentro de las 12 horas posteriores a la reconstitución. No se requiere refrigeración.

Esomeprazol sódico para inyección Infusión intravenosa durante 10 a 30 minutos

Se prepara una solución para infusión intravenosa reconstituyendo primero el contenido de un vial con 5 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9% USP, inyección de Ringer lactato, USP o inyección de dextrosa al 5%, USP y diluyendo aún más la solución resultante hasta un volumen final de 50 ml. La solución (mezcla) debe ser administrada como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos.

La mezcla se debe almacenar a temperatura ambiente hasta 30 ° C (86 ° F) y debe ser administrada.

No se requiere refrigeración.

**PRESENTACIONES**

Caja conteniendo 1 vial.

Caja conteniendo 25 viales.

Caja conteniendo 50 viales

**Fabricado por:**

Aspiro Pharma Limited, Telangana, India.

**Importado y distribuido por:**

Seven Pharma, República Dominicana.

**Co-Distribuidor:** Lamco, S.R.L. Santo Domingo, República Dominicana.

