

Esomeprazol

Informe preliminar del Sº de Farmacia

HOSPITAL REINA SOFÍA CORDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Nexium®
Presentaciones: E/ 100 comp 20 y 40mg. E/1 vial 40mg
Laboratorio: Astra Zeneca
Precio adquisición: PVL+ IVA: Ver al final
Grupo Terapéutico: A02B C05: Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

2.- Solicitud:

Dr. Angel González, Dr. Manuel de la Mata. Sº Digestivo. Fecha solicitud: 1 junio 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1. Justificación de la solicitud

- Esomeprazol posee una exposición sistémica al fármaco expresada como área bajo la curva (AUC) mayor que el resto de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y esto se correlaciona con el efecto inhibitorio de la secreción ácida, produciendo un aumento más rápido y prolongado del pH.
- Esomeprazol es el único IBP con la indicación de prevención en el resangrado tras una endoscopia terapéutica tras úlcera gástrica o duodenal tras los resultados de un ensayo clínico, bien diseñado y comparado con placebo.

3.2. Resumen del informe

- Se trata del isómero S del omeprazol, con varios estudios a corto plazo para evaluar la reducción del pH en voluntarios sanos, comparado con otros IBP, logrando mayor cantidad de horas con pH por encima de 4. Dispone de un ensayo clínico donde demuestra la eficacia en úlcera péptica sangrante, comparado con placebo. El motivo de utilizar placebo es que ningún otro IBP posee la indicación.
- En nuestro hospital la CFT declaró los IBP equivalentes terapéuticos, empleándose para todas las indicaciones el IBP que el hospital adquiriese por concurso, tanto para la vía oral como la parenteral. Actualmente el RD 1015/2009 que regula los medicamentos especiales, permite el uso de medicamentos fuera de indicación en los centros sanitarios siempre que estén respaldados por alguna comisión clínica de cada centro.
- Recientemente se ha descrito la interacción entre IBP y clopidogrel, que ha llevado a las autoridades sanitarias a desaconsejar el uso de omeprazol y esomeprazol junto a clopidogrel, proponiendo como alternativa el empleo del resto de IBP.
- En nuestro centro adquirimos por concurso pantoprazol IV y omeprazol oral (fármaco de elección en el indicador de IBP). Adquirimos pantoprazol para aquellos pacientes en tratamiento con clopidogrel.
- Esomeprazol, aunque se adquiriese por concurso, tendría repercusión en coste en atención primaria, al tener precio superior a las alternativas, y posiblemente en el indicador de IBPs del Centro.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Esomeprazol intravenoso está indicado para:

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

Esomeprazol oral está indicado para:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
- En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori*

- Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE
- Tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía intravenosa
- Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison

Mecanismo de acción:

Esomeprazol es el isómero-S de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen una actividad farmacodinámica similar. Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe el enzima H⁺ K⁺-ATPasa (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

Posología:

- La posología de la forma oral en sus distintas indicaciones oscila entre 20-40mg al día. En Zollinger-Ellison las dosis son superiores.
- Tras la realización de una endoscopia terapéutica en caso de hemorragia aguda por úlcera gástrica o duodenal, se administrarán 80 mg en perfusión rápida (en bolo) durante 30 minutos seguidos de 8mg/h en perfusión intravenosa continua durante 3 días (72 horas).

No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, hepática o ancianos

Farmacocinética:

La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose niveles plasmáticos máximos aproximadamente tras 1-2 horas de la administración. La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque éste no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

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

La vida media de eliminación plasmática es aproximadamente de 1,3 horas tras la administración repetida una vez al día. Se ha estudiado la farmacocinética de esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol.

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

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.- Ensayos Clínicos Comparativos:

Sung JJY, Barkun A, Kuipers EJ, Mössmer J, Jensen DM, Stuart R et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150: 455-464.

Diseño: Estudio aleatorizado, multicéntrico (94 centros, 16 países), doble ciego, para comparar eficacia y seguridad de esomeprazol sobre placebo en la prevención del resangrado en pacientes con úlcera sangrante tratada con éxito por hemostasia endoscópica primaria.

Población: 760 pacientes de alto riesgo que habían sido tratados con éxito con hemostasia endoscópica para úlcera sangrante.

Objetivos: Como principal, la tasa de recidivas hemorrágica con importancia clínica durante el período de tratamiento intravenoso (3 días)

Como secundarios: tasa de recidiva a los 7 y 30 días, cirugía, tratamiento endoscópico, unidades de sangre transfundidas, días de hospitalización originados, mortalidad.

Tratamientos: Esomeprazol bolo 80mg, seguidos de infusión continua de 8mg/h durante 3 días o placebo con la misma pauta. Tras esto, los pacientes de ambos brazos se trataron con esomeprazol 40mg una vez al día durante 27 días

Resultados:

- Esomeprazol redujo significativamente el número de resangrados comparado con placebo durante las primeras 72h tras hemostasia endoscópica: 5.9% vs 10.3%, p<0.05.
- La reducción se mantuvo a los 7 y 30 días: 7.7% vs 13.6%, p=0.01, NNT=17

- Tras el régimen oral, el 6.4% de los pacientes con esomeprazol necesitaron re-tratamiento endoscópico, que fue significativamente menor que el de placebo, 11.6%.
- El número de transfusiones fue también menor, 589 frente a 935, $p < 0.05$
- El tiempo de estancia hospitalaria debido a sangrado fue menor con esomeprazol, 284 días vs 500 en el grupo placebo.
- La mortalidad por cualquier causa y la cirugía fueron numéricamente inferiores en el grupo de esomeprazol, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

5.2.-Estudios en voluntarios sanos:

En varios estudios en voluntarios sanos durante 5 días, esomeprazol 40mg IV ha alcanzado valores de pH superiores a otros IBP como pantoprazol y mantenerlo por encima de 4, 5 y 6 durante más tiempo.

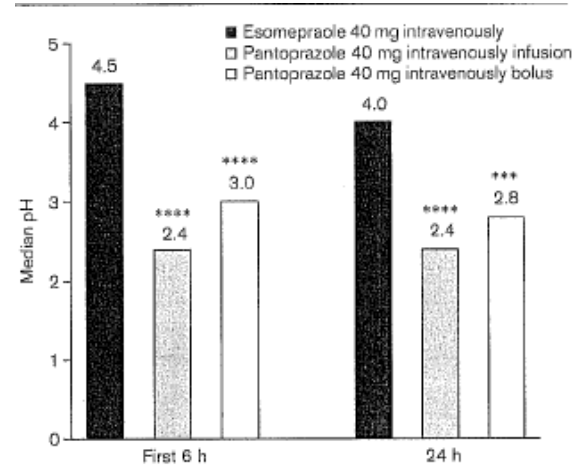
Table 2 Mean period of time (h) with intragastric pH>4, pH>5, and pH>6 following single administration of esomeprazole 40 mg intravenously or pantoprazole 40 mg i.v. as infusion and bolus injection in *Helicobacter pylori*-negative volunteers (n=21)

	Esomeprazole	Pantoprazole infusion	Pantoprazole bolus injection
Time with pH>4	11.8 (9.0-13.3)	5.6 (3.4-5.6)****	7.2 (5.8-8.2)***
Time with pH>5	8.6 (5.6-9.8)	2.9 (2.0-3.5)****	4.3 (2.7-5.0)***
Time with pH>6	5.1 (2.3-5.7)	1.0 (0.6-1.3)***	2.1 (1.4-3.0) NS

Estimates (95% CI) and P-values are presented.

*** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ compared with esomeprazole.

CI, confidence interval; i.v., intravenously; NS, not significant.



Median intragastric pH during the first 6 h and at 24 h following intravenous (i.v.) dosing with either esomeprazole 40 mg i.v., pantoprazole 40 mg i.v. as infusion, or pantoprazole 40 mg i.v. as bolus injection in *Helicobacter pylori*-negative volunteers (n=21). *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ compared with esomeprazole.

Esto ya lo demostró también con la vía oral:

-En pacientes con reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva, esomeprazol 40 mg demostró mantener el pH>4 en mayor proporción y durante más tiempo que omeprazol 20mg y pantoprazol 40mg en pacientes con reflujo gastroesofágico; y, que lansoprazol 30 mg y rabeprazol 20 mg en voluntarios sanos. No obstante la eficacia clínica fue similar a lansoprazol 30 mg y superior a omeprazol 20 mg, debido probablemente al empleo del doble de dosis, 40 mg, que de omeprazol, 20 mg.

- En pacientes con infección por *H. pylori*, esomeprazol 40 mg demostró una eficacia similar a omeprazol 20 mg como parte de regímenes triples con antibacterianos.

6. Evaluación de la seguridad

No se ha descrito ninguna reacción adversa significativa respecto a las ya conocidas del resto de IBP.

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol administrado por vía oral o intravenosa y tras la comercialización en el caso de la administración por vía oral, señalaremos sólo aquellas reacciones adversas que se han identificado o sospechado como frecuentes o poco frecuentes:

Trastornos del metabolismo y nutrición. Poco frecuentes: Edema periférico

Trastornos psiquiátricos.

Trastornos del sistema nervioso.

Trastornos oculares.

Trastornos gastrointestinales.

Trastornos hepato biliares.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo.

Poco frecuentes: Insomnio

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareo, parestesia, somnolencia

Poco frecuentes: Visión borrosa

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

Poco frecuentes: Sequedad de boca

Poco frecuentes: Aumento de los enzimas hepáticos

Frecuentes: Reacciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, erupción, urticaria

A destacar la notificación de la AEMPS de no recomendar la administración junto a clopidogrel de omeprazol y esomeprazol, dado que la interacción con clopidogrel resta eficacia a éste en la prevención de ictus.

7.- Area económica

Coste tratamiento

Principio activo	Omeprazol 20 mg caps E/14	Esomeprazol 20mg comp E/14	Pantoprazol 40mg IV	Esomeprazol 40mg IV
Coste unitario PVL+IVA	0,031 €	0,68 €	6,75 €	7,04 €
Coste envase PVP+IVA	2,75 €	19,03 €		

El coste en la vía oral es muy diferente al haber genéricos de omeprazol, tanto en PVL como en PVP, dato que es importante pues al hospital se le pide que contemple también la repercusión que tendría en atención primaria. El coste a PVL de la vía intravenosa es superior para esomeprazol.

El hospital declaró los IBP como equivalentes terapéuticos y se adquiere aquél que gana el concurso público. En concreto, el coste actual de éstos y su impacto en nuestro centro tras el concurso sería el siguiente:

Principio activo	Omeprazol* 20 mg caps	Esomeprazol 20mg caps	Pantoprazol* 40mg IV	Esomeprazol 40mg IV
Coste unitario para el HURS	0,031 €	0,68 €	1,10 €	7,04 €
Coste anual HURS	11.000 € aprox	241.290 €	142.660€	911.119€
Diferencia		+ 230.290 €		+768.459 €

Impacto

Dado que supondría reemplazar al tratamiento actual, la oferta de PVL+IVA resultaría en 1 millón de euros más al cambiar el IBP adjudicado por el concurso público del Hospital a esomeprazol, impacto que no sería asumible para el Centro, por lo que esomeprazol tendría que participar en el concurso público compitiendo con el resto de IBPs.

8.- Conclusiones

- Esomeprazol es el inhibidor de la bomba de protones indicado en las mismas patologías que el resto y además cuenta con la indicación de la prevención del resangrado tras una endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera péptica. Esta indicación no la poseen en ficha técnica el resto, pero se han estado empleando en la práctica clínica habitual, está refrendado por la CFT del hospital y a la vista del RD 1015/2009 es una práctica legal.
- No tiene aspectos de seguridad a destacar, salvo la interacción con clopidogrel que desaconseja su empleo conjunto.
- Respecto al coste, no sería lógico que al hospital le costase más cambiar de IBP, por lo que sólo sería asumible para el hospital si concursa como equivalente terapéutico del resto de IBPs. En cualquier caso, la adquisición del mismo por vía oral podría tener un impacto económico en atención primaria, además de poder repercutir en contra de los indicadores de uso relativo dentro del hospital, que preconiza el uso del omeprazol oral como IBP de elección.
- La Comisión de Farmacia propone no incluirlo en su forma oral, calificándolo como C-1, e incluir la vía intravenosa como C-2, equivalente terapéutico de omeprazol y pantoprazol, adquiriendo aquél que se adjudicase el concurso público del Hospital.

9.- Bibliografía

1. Ficha técnica Nexium®. <http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00001608documento.PDF>
2. Sung JJY, Barkun A, Kuipers EJ, Mössner J, Jensen DM, Stuart R et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150: 455-464
3. Hartmann D, Eickhoff A, Damian U, Riemann JF, Schilling D. Effect of intravenous application of esomeprazole 40mg versus pantoprazole 40mg on 24 hour intragastric Ph IN HEALTHY ADULTS. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2007; 19: 133-137
4. Wilder-Smith CH, Röhss K, Bondarov P, Hallerbäck B, Svedberg LE, Ahlsom H. Esomeprazol 40mg i.v. provides faster and more effective intragastric acid control than pantoprazole 40mg i.v.: results of a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1099-1104
5. Esomeprazol. Ficha Técnica del CADIME. Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00001608documento.PDF>