

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Mylan 20 mg cápsulas gastroresistentes EFG  
Esomeprazol Mylan 40 mg cápsulas gastroresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esomeprazol Mylan 20 mg cápsulas gastroresistentes EFG  
Cada cápsula contiene 20 mg de esomeprazol (como esomeprazol magnésico).

Esomeprazol Mylan 40 mg cápsulas gastroresistentes EFG  
Cada cápsula contiene 40 mg de esomeprazol (como esomeprazol magnésico).

Excipiente con efecto conocido

Esomeprazol Mylan 20 mg cápsulas gastroresistentes EFG  
Cada cápsula contiene hasta 45,58 mg de sacarosa.

Esomeprazol Mylan 40 mg cápsulas gastroresistentes EFG  
Cada cápsula contiene hasta 91,16 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas gastroresistentes.

Esomeprazol Mylan 20 mg cápsulas gastroresistentes EFG  
Pellets de color blanco o crema dentro de cápsulas duras de gelatina de 15,8 mm  $\pm$  0,4 mm de longitud y 5,85 mm  $\pm$  0,03 de ancho (aproximadamente) con tapa y cuerpo de color rosa, con la impresión 'Mylan' encima de 'EM 20' en tinta negra sobre la tapa y el cuerpo.

Esomeprazol Mylan 40 mg cápsulas gastroresistentes EFG  
Pellets de color blanco o crema dentro de cápsulas duras de gelatina de 19,3 mm  $\pm$  0,4 mm de longitud y 6,93 mm  $\pm$  0,03 de ancho (aproximadamente) con tapa y cuerpo de color marrón, con la impresión 'Mylan' encima de 'EM 40' en tinta negra sobre la tapa y el cuerpo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Mylan está indicado para:

Adultos

#### **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.
- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recaídas.
- Tratamiento sintomático de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

### **En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori***

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.
- Prevención de las recaídas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

### **Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE**

- Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE.
- Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE, en pacientes de riesgo.

Tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía intravenosa.

### **Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison**

Adolescentes desde 12 años de edad

#### **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.
- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recaídas.
- Tratamiento sintomático de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

### **En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*.**

## **4.2. Posología y forma de administración**

### **Posología**

#### **Adultos**

#### **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo  
40 mg una vez al día durante 4 semanas.  
Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.
- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recaídas  
20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)  
20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras 4 semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día. Puede emplearse un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes tratados con AINE con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda el control posterior de los síntomas empleando un régimen a demanda.

### **En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori***

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*  
y
- Prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.  
20 mg de esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

### **Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE**

- Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE  
La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4 a 8 semanas.
- Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes con riesgo  
20 mg una vez al día.

### **Tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía intravenosa**

40 mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida de forma intravenosa.

### **Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison**

La dosis inicial recomendada es de 40 mg de esomeprazol dos veces al día. Posteriormente, la dosis debería ajustarse para cada paciente y continuarse el tratamiento mientras esté clínicamente indicado. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes pueden controlarse con dosis de 80 a 160 mg de esomeprazol al día. En caso de tener que administrar más de 80 mg diarios, la dosis debería dividirse y administrarse dos veces al día.

### Poblaciones especiales

#### **Función renal alterada**

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

#### **Función hepática alterada**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con alteración hepática severa, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de esomeprazol (ver sección 5.2).

#### **Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

#### **Población pediátrica**

##### Adolescentes a partir de 12 años de edad

#### **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo  
40 mg una vez al día durante 4 semanas.  
Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.
- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recaídas  
20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)  
20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras 4 semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día.

#### **Tratamiento de úlcera duodenal producida por *Helicobacter pylori***

Al seleccionar la terapia de combinación adecuada, deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales nacionales, regionales y locales con respecto a la resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (comúnmente 7 días, pudiendo alargarse en ocasiones hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La recomendación posológica es:

Peso	Posología
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: esomeprazol 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal, administrados todos juntos dos veces al día durante una semana
>40 kg	Combinación con dos antibióticos: esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg, administrados todos juntos dos veces al día durante una semana

#### Niños menores de 12 años de edad

Para niños menores de 12 años son más apropiadas otras formas farmacéuticas de este medicamento.

#### **Forma de administración**

Vía oral. Las cápsulas deberán tragarse enteras con la ayuda de líquido. Las cápsulas no deben ser masticadas ni trituradas. Para pacientes con dificultades para tragar, las cápsulas también pueden abrirse y mezclar los pellets en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento entérico. Beber el líquido con los pellets inmediatamente o en el plazo de 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben masticarse ni triturarse.

Para pacientes que no pueden tragar, las cápsulas pueden abrirse y mezclar los pellets en agua sin gas y administrarse a través de una sonda gástrica. Es importante que se compruebe cuidadosamente la idoneidad de la jeringa y de la sonda seleccionadas. Ver sección 6.6 para instrucciones de preparación y administración.

#### Posología

#### Forma de administración

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al esomeprazol, a benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Esomeprazol no debe administrarse concomitantemente con nelfinavir (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### Tratamiento a largo plazo

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año), deben ser objeto de un seguimiento regular.

#### Tratamiento a demanda

Se debe instruir a los pacientes en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia.

### Erradicación de *Helicobacter pylori*

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre fármacos para todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

### Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales, como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver sección 5.1).

### Absorción de la vitamina B12

Esomeprazol, como todos los antiácidos, pueden reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina), debido a la aclorhidria o hipoclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas bajas o factores de riesgo debidos a la absorción reducida de vitamina B12, en tratamientos de larga duración.

### Hipomagnesemia

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

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

### Riesgo de fractura

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

### Combinación con otros medicamentos

La administración concomitante de esomeprazol con atazanavir no se recomienda (ver 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, esomeprazol 20 mg no debe ser excedido.

Esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol se debe considerar la potencial interacción con fármacos metabolizados por CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como medida de precaución, el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel debe ser evitado.

Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol, ver sección 4.5.

### Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

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

#### Interferencia con pruebas de laboratorio

El aumento del nivel CgA puede interferir con las pruebas de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento de esomeprazol debe suspenderse temporalmente por lo menos cinco días antes de las mediciones de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos**

##### *Inhibidores de la proteasa*

Se ha informado que omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. La importancia clínica y los mecanismos de estas 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. Hay otros mecanismos de interacción a través de la inhibición de la CYP2C19.

Para atazanavir y nelfinavir, se ha reportado una disminución de los niveles séricos cuando se administra junto con omeprazol, por tanto no se recomienda la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción sustancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub>). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol 20 mg al día con atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo una disminución de aproximadamente el 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La co-administración de omeprazol (40 mg al día) redujo la media de AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> de nelfinavir en un 36-39% y la media de AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas del omeprazol y del esomeprazol, no se recomienda la administración conjunta de esomeprazol y atazanavir (ver sección 4.4), y la administración conjunta de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3).

Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se notificó un aumento de los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo 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 una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

##### *Metotrexato*

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

##### *Tacrolimus*



Se ha documentado que la administración conjunta con esomeprazol aumenta los niveles de suero de tacrolimus. Se podría llevar a cabo con aumento del control de las concentraciones de tacrolimus y de la función renal (aclaramiento de creatinina), y ajustar la dosis de tacrolimus si fuera necesario.

#### *Medicamentos con absorción pH-dependiente*

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta un 30% en dosis de cada diez pacientes). En raras ocasiones se ha notificado toxicidad con digoxina. Sin embargo, se debe tener precaución cuando esomeprazol se administra a dosis altas en pacientes de edad avanzada. Debe ser reforzado el control de la dosis terapéutica de digoxina.

#### *Fármacos metabolizados por CYP2C19*

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

#### *Diazepam*

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

#### *Fenitoína*

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

#### *Voriconazol*

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

#### *Cilostazol*

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado, el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la  $C_{max}$  y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

#### *Cisaprida*

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol (ver también sección 4.4).

#### *Warfarina*

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

#### *Clopidogrel*

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) entre clopidogrel (dosis inicial de 300 mg, seguido de 75 mg dosis de mantenimiento diaria) y esomeprazol (dosis oral diaria de 40 mg), lo que ha dado como resultado una disminución de la exposición al metabolito activo de clopidogrel en hasta un promedio del 40% y en una reducción de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) hasta un promedio del 14%.

Cuando se ha suministrado clopidogrel junto con una combinación de dosis fijas de 20 mg de esomeprazol + 81 mg de AAS en comparación con clopidogrel solamente en un estudio en sujetos sanos, se ha observado un descenso en la exposición de hasta casi un 40 % del metabolito activo de clopidogrel. No obstante, los niveles máximos de inhibición de agregación plaquetaria (inducida por ADP) en estos sujetos fue la misma en los grupos de clopidogrel y de clopidogrel + los productos combinados (esomeprazol + AAS).

Se han documentado datos contradictorios en las consecuencias clínicas de la interacción farmacodinámica y farmacocinética de esomeprazol en cuanto a episodios cardiovasculares importantes tanto en estudios observacionales como en estudios clínicos. Como precaución, se debe desaconsejar el uso simultáneo de clopidogrel.

#### *Medicamentos estudiados que no presentan una interacción clínica relevante*

##### *Amoxicilina y quinidina*

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

##### *Naproxeno o rofecoxib*

No se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes, en estudios con tratamientos a corto plazo de esomeprazol administrado de forma conjunta con naproxeno o rofecoxib.

### **Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de esomeprazol**

#### *Medicamentos que inhiben CYP2C19 y/o CYP3A4*

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

#### *Medicamentos que inducen CYP2C19 y/o CYP3A4*

Medicamentos conocidos por inducir CYP2C19 o CYP3A4 o ambos (tales como rifampicina y la hierba de San Juan) pueden llevar a una disminución de los niveles séricos del esomeprazol al incrementar el metabolismo del esomeprazol.

### **Población pediátrica**

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Para Esomeprazol, los datos clínicos sobre embarazos expuestos son insuficientes. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos perjudiciales



directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

En un número significativo de datos de mujeres embarazadas (entre 300 -1000 resultados de embarazos) no se han observado malformaciones o toxicidad fetal/neonatal debida al esomeprazol.

No se han observado efectos dañinos de toxicidad reproductiva en estudios en animales (ver sección 5.3).

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

No se han observado efectos en la fertilidad en estudios con animales a los que se les administró por vía oral, una mezcla racémica de omeprazol.

#### Embarazo

#### Lactancia

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de esomeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras) (ver sección 4.8). Si los pacientes notan alguno de estos efectos no deben conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas son algunas de las reacciones adversas que han sido notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos (y también desde el uso post-comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para las diferentes formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

#### Tabla de reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis.

Las reacciones se clasifican según su frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosis, pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad,		

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
			por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Edema periférico	Hiponatremia		Hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipomagnesemia grave que puede tener correlación con hipocalcemia. También se puede asociar la hipomagnesemia con la hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Agitación, confusión, depresión	Agresividad, alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, parestesia, somnolencia	Alteración del gusto		
Trastornos oculares			Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Sequedad de boca	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal		Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares		Aumento de los enzimas hepáticos	Hepatitis con o sin ictericia	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, prurito, erupción, urticaria	Alopecia, fotosensibilidad	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos		Fractura de	Artralgia, mialgia	Debilidad muscular	

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)			
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial, en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Malestar, aumento de la sudoración		

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

Hasta la fecha, existe una experiencia muy limitada con la ingestión de sobredosis de forma deliberada. Los síntomas descritos en conexión con 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no provocaron ninguna reacción. No se conoce antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez; inhibidores de la bomba de protones, código ATC: A02BC05.

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

Tras la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el inicio del efecto se produce en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la media de la secreción ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina, determinada a las 6-7 horas de la administración en el quinto día, disminuye en un 90%.

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se mantiene por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue del 76%, 54% y 24%, respectivamente, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con 20 mg de esomeprazol. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%. Empleando el AUC como parámetro subrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

La curación de la esofagitis por reflujo con 40 mg de esomeprazol se produce en aproximadamente el 78% de pacientes tras cuatro semanas, y en el 93% después de ocho semanas.

Un tratamiento de una semana con 20 mg de esomeprazol dos veces al día y los antibióticos apropiados, consigue la erradicación de *H. pylori* con éxito en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Tras el tratamiento de erradicación durante una semana, no es necesaria la monoterapia posterior con fármacos antisecretores para la cicatrización efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con úlcera péptica sangrante confirmada endoscópicamente caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente) fueron aleatorizados para recibir solución para perfusión de esomeprazol (n = 375) o placebo (n = 389). Siguiendo la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron 80 mg de esomeprazol en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos seguido 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 esomeprazol 40 mg por vía oral durante 27 días para la supresión de ácido. La aparición de nuevas hemorragias dentro del plazo de 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con esomeprazol 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 esomeprazol fue del 7,7% frente al 13,6% del grupo tratado con placebo.

Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. Cromogranina A (CgA) también aumenta debido a la reducción de la acidez gástrica. El aumento del nivel de cromogranina (CgA) puede interferir en la investigación sobre tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado, tanto en niños como en adultos, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Se considera que los resultados no tienen significado clínico

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

La disminución de la acidez gástrica debida a cualquier razón, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento gástrico 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 como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, también probablemente *Clostridium difficile*.

#### Eficacia clínica

En dos estudios que emplearon ranitidina como comparador activo, esomeprazol mostró un mejor efecto en la cicatrización de las úlceras gástricas en pacientes tratados con AINE, incluyendo los AINE selectivos de la COX-2.

En dos estudios que emplearon placebo como comparador, esomeprazol mostró un mejor efecto en la prevención de las úlceras gástricas y duodenales en pacientes tratados con AINE (de más de 60 años de edad y/o con úlcera previa), incluyendo los AINE selectivos de la COX-2.

#### Población pediátrica

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

#### Mecanismo de acción

#### Efectos farmacodinámicos

#### Eficacia clínica y seguridad

#### Población pediátrica

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico. La conversión *in vivo* al isómero-R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose niveles plasmáticos máximos aproximadamente tras 1-2 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% tras la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y del 68%, respectivamente. La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque esto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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 otro isoformo específico, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

#### Eliminación

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

El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 L/h tras una dosis única y de aproximadamente 9 L/h tras la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es aproximadamente de 1,3 horas tras la administración repetida una vez al día. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.

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

#### Linealidad/No linealidad

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. Este aumento es dosis-dependiente y más acusado en el AUC que el proporcional a la dosis tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico causada probablemente por una inhibición del enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### *Metabolizadores pobres*

Aproximadamente el  $2,9 \pm 1,5\%$  de la población carece de enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

##### *Sexo*

Tras una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo es aproximadamente un 30% mayor en mujeres que en varones. No se ha observado diferencia entre sexos tras la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

##### *Insuficiencia hepática*

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada puede alterarse. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática severa, originando una duplicación del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Población pediátrica*

##### Adolescentes 12-18 años:

Tras la administración de dosis repetidas de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco ( $t_{max}$ ) en sujetos de 12 a 18 años fueron similares a los obtenidos en adultos con ambas dosis de esomeprazol.



Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero que sí se vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico, fueron las siguientes: los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo

Esferas de azúcar (contienen sacarosa y almidón de maíz)

Crospovidona

Hidroxipropilcelulosa

Hidróxido de sodio

#### Subrecubrimiento

Manitol

Sacarosa

#### Recubrimiento entérico

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1). Dispersión 30%

Trietil citrato

Monoestearato de glicerol

Polisorbato 80

#### Lubricante

Talco

#### Cubierta de la tapa y del cuerpo de la cápsula

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172) (solo para 40 mg)  
Dióxido de titanio (E171)  
Gelatina  
Agua purificada  
Laurilsulfato de sodio

#### Tinta de impresión

Shellac  
Propilenglicol  
Solución de amonio concentrada  
Óxido de hierro negro (E172)  
Hidróxido de potasio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Blísteres: 18 meses.

Frascos: 18 meses. Usar en un plazo de 3 meses después de la primera apertura.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Blísteres: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Frascos: No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres OPA-Al-PVC/Al que contienen 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 o 100 cápsulas.

Frascos de HDPE con tapa PP blanca opaca que contienen 7, 14, 28, 30, 56, 98 o 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

Administración a través de sonda gástrica:

- Abrir la cápsula e introducir los pellets en una jeringa apropiada y llenar la jeringa con aproximadamente 25 ml de agua y aproximadamente 5 ml de aire. Para algunas sondas, se requiere una dispersión en 50 ml de agua para evitar que los pellets obstruyan la sonda.
- Agitar inmediatamente la jeringa para dispersar uniformemente los pellets en la suspensión.
- Sujetar la jeringa con la punta hacia arriba y comprobar que la punta no se ha obstruido.
- Conectar la jeringa a la sonda a la vez que se mantiene la posición anterior.
- Agitar la jeringa y colocarla con la punta hacia abajo. Inyectar inmediatamente 5-10 ml en la sonda. Invertir la jeringa tras la inyección y agitar (la jeringa debe mantenerse con la punta hacia arriba para evitar que se obstruya la punta).
- Volver a poner la jeringa con la punta hacia abajo e inyectar inmediatamente otros 5-10 ml en la sonda. Repetir este procedimiento hasta vaciar la jeringa.
- Llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repetir el paso 5 si fuera necesario para arrastrar cualquier sedimento que quede en la jeringa. Para algunas sondas, son necesarios 50 ml de agua.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Esomeprazol Mylan 20 mg cápsulas gastrorresistentes EFG: 74160  
Esomeprazol Mylan 40 mg cápsulas gastrorresistentes EFG: 74224

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

Fecha de la primera autorización: 14/junio/2011  
Fecha de la última renovación: 21/diciembre/2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

12/2017