

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolrida 20 mg comprimidos gastrorresistentes
Zolrida 40 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 20 mg de esomeprazol (como sal de magnesio dihidrato).
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 8,1 mg de sacarosa.

Cada comprimido contiene: 40 mg de esomeprazol (como sal de magnesio dihidrato).
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 16,1 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Zolrida 20 mg comprimidos gastrorresistentes:
Comprimidos recubiertos con película, de color rosa claro, biconvexos, elípticos, grabados con “20 mg” por una cara.

Zolrida 40 mg comprimidos gastrorresistentes:
Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, biconvexos, elípticos, grabados con “40 mg” por una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos de Zolrida están indicados en:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
- control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

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

- 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*.

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

4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos deberán tragarse enteros con la ayuda de líquido. Los comprimidos no deben ser masticados ni triturados.

Para pacientes con dificultades para tragar, los comprimidos pueden también dispersarse en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento entérico. Remover hasta que los comprimidos se disgreguen y beber el líquido con los pellets inmediatamente o en el plazo de 15 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, los comprimidos pueden dispersarse 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.

Adultos y adolescentes desde 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 recidivas: 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. En adultos, 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.

Adultos

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

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

Niños menores de 12 años

Zolrida no debe utilizarse en niños menores de 12 años ya que no se dispone de datos.

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, dichos pacientes deben 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 Zolrida. (Ver sección 5.2).

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a esomeprazol, a benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes (incluidos en la sección 6.1). Esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante con nelfinavir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Se debe informar a los pacientes que estén en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia. Cuando se prescribe esomeprazol para un tratamiento a demanda, deben considerarse las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol (ver sección 4.5).

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos para todos los componentes de la triple terapia.

Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, deben considerarse las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros medicamentos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* (ver sección 5.1).

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5). La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El aumento de nivel de CgA puede interferir con las pruebas de tumores neuroendocrinos. Para evitar estas interferencias, el tratamiento con esomeprazol debe interrumpirse temporalmente al menos cinco días antes de las mediciones de CgA.

Esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalmina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. En el tratamiento a largo plazo, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12.

Hipomagnesemia

Se ha descrito hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos en pacientes tratados durante un año. Pueden presentarse manifestaciones graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero pueden comenzar de forma imperceptible y no ser tomadas en cuenta. En la mayoría de pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró tras la administración de suplementos de magnesio y la interrupción del tratamiento del inhibidor de la bomba de protones. En pacientes que esperan recibir un tratamiento prolongado o que toman inhibidores de la bomba de protones con digoxina o fármacos que puedan producir hipomagnesemia (p.ej., diuréticos), los profesionales sanitarios deben considerar el análisis de los niveles de magnesio, antes de comenzar el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones y periódicamente durante el tratamiento.

Fracturas

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se utilizan en dosis altas y durante períodos prolongados (>1 año), pueden aumentar ligeramente el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral, especialmente en pacientes de edad avanzada o en pacientes que presenten otros factores de riesgo conocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura un 10%-40%. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir cuidados según las guías clínicas actuales y deben recibir una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Advertencias sobre excipientes:

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La reducción de la acidez intragástrica durante el tratamiento con esomeprazol, puede aumentar o disminuir la absorción de medicamentos si el mecanismo de absorción está influido por la acidez gástrica. Al igual que ocurre cuando se administran otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada diez sujetos). Rara vez se ha notificado la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes ancianos. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

Se ha notificado que omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos que hay detrás de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía inhibición de CYP 2C19. Para atazanavir y nelfinavir se ha notificado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol y, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción sustancial en la exposición al atazanavir (una reducción aproximada del 75% en la AUC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol en la exposición a atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con 400 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos produjo una disminución aproximada de un 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la AUC, C_{max} y C_{min} en un 36-39% y disminuyó la AUC, C_{max} y C_{min} medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante) se han notificado aumentos de los niveles plasmáticos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol, 20 mg una vez al día, no tuvo efecto sobre la exposición a 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 a amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol, 40 mg una vez al día, no tuvo efecto sobre la exposición a lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos y las propiedades farmacocinéticas de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y está contraindicada la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con medicamentos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para un tratamiento a demanda. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19. 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. Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y la AUC_t de voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

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

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

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

Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

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

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC_T un 280%.

Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos.

4.8 Reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al medicamento. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia en: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raras (1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy raras	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción/shock anafilático

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatremia
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia, hipomagnesemia grave que puede relacionarse con hipocalcemia (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos
	Poco frecuentes	Sequedad de boca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)
	Raras	Artralgia, mialgia
	Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración

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: 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 relacionados 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: Inhibidor de la Bomba de Protones
Código ATC: A02B C05

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

Lugar y mecanismo de acción

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

Efecto sobre la secreción ácida gástrica

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 surrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida

La curación de la esofagitis por reflujo con 40 mg de esomeprazol se produce en aproximadamente el 78% de pacientes tras 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 medicamentos 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 y controlado con placebo, se aleatorizó a pacientes con hemorragia por úlcera péptica confirmada mediante endoscopia, clasificada en las categorías de Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10 % respectivamente), para recibir esomeprazol solución para perfusión (n=375) o placebo (n=389). Tras la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron 80 mg de esomeprazol en perfusión intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 8 mg/hora en perfusión continua, o un placebo durante 72 horas. Tras el período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron tratamiento abierto por vía oral con 40 mg de esomeprazol durante 27 días para la inhibición ácida. La aparición de resangrado en 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con esomeprazol frente al 10,3% en el grupo placebo. Treinta días después del tratamiento, la aparición de nuevas hemorragias en el grupo tratado con esomeprazol fue del 7,7% frente al 13,6% observado en el grupo placebo.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida.

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol se ha observado, en algunos pacientes, un aumento del número de células ECL, posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica.

Durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos antisecretores, se ha notificado 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 acidez gástrica por cualquier medio, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el número de bacterias gástricas habitualmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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 a las 1-2 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 80% tras la administración repetida de una dosis al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son el 50% y el 68%, respectivamente. El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. Esomeprazol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas.

La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol, aunque esto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol en la acidez intragástrica.

Metabolismo y excreción

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

Los parámetros que se indican a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos que metabolizan rápidamente, con una enzima CYP2C19 funcional.

El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 l/hora tras una dosis única y de unos 9 l/h tras una administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1,3 hora tras la administración repetida de una dosis al día. Se ha estudiado la farmacocinética del esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área que se encuentra debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y es 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 causado posiblemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.

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

Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente el 2,9±1,5% de la población carece de la enzima CYP2C19 funcional. Estas personas se denominan metabolizadores lentos. En estas personas, el metabolismo de esomeprazol se cataliza probable y principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida de 40 mg de esomeprazol una vez al día, el área media debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo fue, aproximadamente, de un 100% más en los metabolizadores lentos que en los individuos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas medias máximas aumentaron aproximadamente en un 60%. Estos datos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

El metabolismo de esomeprazol no varía significativamente en las personas mayores (71-80 años de edad).

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

Funciones orgánicas alteradas

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada puede verse alterado. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática grave, lo que origina una duplicación del área debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción grave. Esomeprazol, o sus metabolitos principales, no indican tendencia a acumularse con la administración de una dosis al día.

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

Pediatría

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 medicamento (t_{max}) en sujetos de 12 a 18 años fueron similares a los obtenidos en adultos con ambas dosis de esomeprazol.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de vinculación no revelaron riesgos especiales para humanos en base a los estudios convencionales de toxicidad por dosis repetida, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de carcinogenicidad en ratas con la mezcla racémica han indicado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son 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 del comprimido:

Monoestearato de glicerol 40-55

Hidroxipropilcelulosa

Hipromelosa

Estearato de magnesio

Copolímero del ácido metacrílico y etil acrilato (1:1), dispersión al 30%
Celulosa microcristalina
Polisorbato 80
Estearoil macroglicéridos
Estearil fumarato de sodio
Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz)
Talco
Citrato de trietilo

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo para 20 mg)
Óxido de hierro negro (E172) (sólo para 40 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blísteres: 24 meses.

Frascos:

Antes de la apertura del frasco: 24 meses.

Periodo de validez después de la primera apertura: 1 mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Blísteres: Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Frascos: Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres:

Blísteres de aluminio (PA-Aluminio-PVC/Aluminio).

Blísteres de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60 ó 90 comprimidos.

Frascos:

Frasco de polietileno con tapa de polipropileno y con desecante.

Frascos de 28 ó 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños y tipos de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Administración a través de sonda gástrica

1. Introducir el comprimido 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.
2. Agitar inmediatamente la jeringa durante aproximadamente 2 minutos para dispersar el comprimido.
3. Sujetar la jeringa con la punta hacia arriba y comprobar que la punta no se ha obstruido.

4. Conectar la jeringa a la sonda a la vez que se mantiene la posición anterior.
5. 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).
6. 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.
7. 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.

Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ETHYPHARM

194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D

92213 Saint-Cloud Cedex

France

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zolrida 20 mg comprimidos gastroresistentes, N° reg. : 75.447

Zolrida 40 mg comprimidos gastroresistentes, N° reg. : 75.448

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

Julio 2012.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2015