

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Edigen 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG
Esomeprazol Edigen 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esomeprazol Edigen 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG:
Cada comprimido contiene 20 mg de esomeprazol (como esomeprazol magnésico).
Excipientes: cada comprimido contiene 14,6 mg de sacarosa y 30,3 mg de lactosa

Esomeprazol Edigen 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG:
Cada comprimido contiene 40 mg de esomeprazol (como esomeprazol magnésico).
Excipientes: cada comprimido contiene 29,3 mg de sacarosa y 60,6 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente

Esomeprazol Edigen 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG:
Comprimido recubierto con película de color rojo-ladrillo, redondo, biconvexo, con la marca “20” impresa en una de las caras y liso en la otra cara.

Esomeprazol Edigen 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG:
Comprimido recubierto con película de color rojo-ladrillo, redondo, con bordes biselados, biconvexo, con la marca “40” impresa en una de las caras y liso en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos de Esomeprazol Edigen están indicados en:

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 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 prolongado después de prevención i.v. inducida de sangrado por úlcera péptica.

Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison

Adultos mayores de 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 recidivas
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori* en combinación con antibióticos

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 Esomeprazol Edigen 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 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 Edigen 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.

Adolescentes desde 12 años de edad

Tratamiento de úlceras duodenales causadas por Helicobacter pylori

Con el fin de seleccionar una terapia de combinación adecuada, se deben considerar las pautas oficiales nacionales, regionales y locales referentes a la resistencia bacteriana, duración del tratamiento (normalmente la duración es de 7 días aunque en algunas ocasiones se aumenta a 14 días) y el uso adecuado de los agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista

La posología recomendada es:

Peso	Posología
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: Dos veces al día durante una semana se debe administrar 20 mg de Esomeprazol Edigen, 750 mg de amoxicilina y 7,5mg/kg peso del cuerpo de claritromicina
>40kg	Combinación con dos antibióticos: Dos veces al día durante una semana se debe administrar 20 mg de Esomeprazol Edigen, 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina

Niños menores de 12 años

Esomeprazol Edigen no debe ser utilizado 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 esomeprazol. (Ver sección 5.2).

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a esomeprazol, a benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente 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 Edigen. El LECS 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.

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

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.

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.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

No se recomienda la administración concomitante con atazanavir (ver sección 4.5). Si la combinación de atazanavir y un inhibidor de la bomba de protones es inevitable, se recomienda monitorizar la dosis clínica en combinaciones de un incremento 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han realizado los estudios de interacción en adultos

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

Medicamentos con absorción pH-dependiente

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

Se ha demostrado que omeprazol interacciona con algunos inhibidores de la proteasa. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones no son siempre conocidos. Durante el tratamiento con omeprazol, el aumento del pH gástrico puede cambiar la absorción de inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son vía inhibición del CYP 2C19. Para atazanavir y nelfmavir, se han notificado descensos de los niveles séricos en administración conjunta con omeprazol, la administración concomitante no está recomendada. 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 substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La

administración concomitante de omeprazol (20 mg) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en un descenso de aproximadamente un 30% en la exposición de atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sin omeprazol 20 mg. La administración concomitante de omeprazol (40 mg) redujo la media de AUC, C_{max} y C_{min} de nelfinavir en 36-39% y la AUC, C_{max} y C_{min} media para el metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en 75-92%. Para saquinavir (en concomitancia con ritonavir), se notificaron aumentos de niveles séricos (80-100%) durante la administración concomitante con omeprazol (40 mg). El tratamiento con omeprazol 20 mg no tuvo efecto sobre la exposición a darunavir (en concomitancia con ritonavir) y amprenavir (en concomitancia con ritonavir). El tratamiento con omeprazol 40 mg no tuvo efecto sobre la exposición a lopinavir (en concomitancia con ritonavir). Debido a la similitud entre efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Fármacos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C 19, 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. 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_τ del 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 clopidogrel y omeprazol conjuntamente. En otro estudio se demostró que al administrar clopidogrel y omeprazol en distintos momentos no se prevenía su interacción, la cual, es probable que sea debida al efecto inhibitor del omeprazol sobre el 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 fármacos 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 τ 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Para Esomeprazol Edigen, 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.

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 Edigen 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 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10000$)

No conocidas (no se pueden estimar 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 anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Edema periférico

Raras: Hiponatremia

Muy raras: Hipomagnesemia

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 los enzimas hepáticos

Raras: Hepatitis con o sin ictericia

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

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, necrolisis epidérmica tóxica (NET)

Frecuencia no conocida: Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos

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

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: 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 ácido en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen 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

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 fármacos antisecretores para la cicatrización efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, los pacientes con úlcera péptica sangrante confirmada con endoscopia caracterizados como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente) fueron aleatorizados a recibir Esomeprazol Edigen en solución para perfusión (n=375) o placebo (n=389). En las siguientes hemostasias endoscópicas, los pacientes recibieron 80 mg de esomeprazol en perfusión intravenosa durante 30 min seguido de perfusión continua de 8 mg/hora o placebo durante 72 horas. Después del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron esomeprazol 40 mg durante 27 días para la supresión ácida. La recurrencia del sangrado después de 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con esomeprazol en comparación con el 10,3% del grupo placebo. 30 días después del tratamiento, la recurrencia del sangrado en el grupo tratado con esomeprazol versus el grupo placebo fue del 7,7% versus 13,6%.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

Durante el tratamiento con fármacos 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 en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica.

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 debido a medidas que incluyen inhibidores de la bomba de protones, incrementa el recuento de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento en el riesgo de infección gastrointestinal como *Salmonella* y *Campylobacter*.

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.

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. El volumen aparente de distribución 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. La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque ésto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

Distribución

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. 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. 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. 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.

Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente el 2,9±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. El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos ancianos (71-80 años de edad). 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.

Funciones orgánicas alteradas 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. 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.

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 fármaco (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 los humanos en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. 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

Recubrimiento del sellado de las esferas de azúcar
Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz),
Etilcelulosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del principio activo
Povidona K90
Óxido de magnesio ligero (E 530)

Recubrimiento de barrera
Povidona
Óxido de magnesio ligero (E 530)
Estearato de magnesio

Recubrimiento entérico
Copolímero (1:1) del ácido metacrílico y acrilato de etilo dispersión al 30% (contiene laurilsulfato sódico y polisorbato 80),
Dietil ftalato
Talco (E 553b)

Núcleo
Celulosa microcristalina silicatada (celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra),
Starlac (lactosa monohidrato y almidón de maíz)
Copovidona K 28

Macrogol 8000
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Esterato magnésico

Película de recubrimiento
Hipromelosa (E 464)
Macrogol 8000
Talco (E 553b)
Dióxido de titanio (E 171)
Sílice coloidal anhidra
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión
Opacode S-1-17823 tinta negra (contiene propilenglicol, óxido de hierro negro (E 172), laca glaseada)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

2 años
Periodo de validez tras la primera apertura del bote: 100 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/Aluminio o bote de HPDE (bote de HDPE con terminación en cuello y cierre de PP con fajo sellado por inducción y un envase de sílica gel como desecante)

Tamaño de envase:
14, 28 y 56 comprimidos gastroresistentes

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Administración a través de sonda gástrica:

1. Colocar el comprimido en una jeringa adecuada y llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire aproximadamente. Para algunas sondas, es necesaria la dispersión en 50 ml de agua con el fin de prevenir que los pellets obstruyan el tubo.
2. Agitar inmediatamente la jeringa durante 2 minutos para dispersar el comprimido.
3. Mantener la jeringa con el extremo hacia arriba y comprobar que no está obstruido.
4. Acercar la jeringa a la sonda manteniendo la posición indicada.

5. Agitar la jeringa y colocar el extremo hacia abajo. Inyectar inmediatamente 5-10 ml en la sonda. Invertir la jeringa tras la inyección y agitar (la jeringa debe sostenerse con el extremo hacia arriba para evitar que se obstruya la punta)
6. Girar la jeringa con el extremo hacia abajo e inyectar inmediatamente 5-10 ml en el tubo. Repetir este proceso hasta que la jeringa está vacía.
7. Llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repetir el paso 5 si es necesario para lavar la jeringa y cualquier sedimento en ella. En algunas sondas es necesario usar 50 ml de agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid- España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018