

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol MABO 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG
Esomeprazol MABO 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esomeprazol MABO 20 mg

Cada comprimido contiene 20 mg de esomeprazol (como esomeprazol magnésico).

Excipientes con efecto conocido: 14,6 mg de sacarosa y 31,9 mg de lactosa monohidrato por cada comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Esomeprazol MABO 40 mg

Cada comprimido contiene 40 mg de esomeprazol (como esomeprazol magnésico).

Excipientes con efecto conocido: 29,3 mg de sacarosa y 63,7 mg de lactosa monohidrato por cada comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente

Esomeprazol MABO 20 mg

Comprimido de color rojo ladrillo, redondo, biconvexo, recubierto con película con un “20” impreso solo en una de las caras.

Esomeprazol MABO 40 mg

Comprimido de color rojo ladrillo, redondo, biconvexo, con borde biselado, recubierto con película con un “40” impreso solo en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol MABO comprimidos gastrorresistentes está indicado en los siguientes casos:

Adultos

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.
- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar una recidiva.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

En combinación con tratamientos terapéuticos antibacterianos apropiados para la erradicación de *Helicobacter pylori* y

- Curación de una úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y

- Prevención de la recaída de una úlcera péptica en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

Pacientes que requieren un tratamiento continuado con AINE

- Curación de úlceras gástricas asociadas a un tratamiento con AINE.
- Prevención de la aparición de úlceras gástricas y duodenales asociadas a un tratamiento con AINE, en pacientes de riesgo.

Tratamiento de continuación después de la prevención inducida por vía intravenosa de un nuevo sangrado de una úlcera péptica.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

Adultos y adolescentes de 12 años o más Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.
- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar una recidiva.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes de 12 años o más Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
40 mg una vez al día durante cuatro semanas.
Se recomienda continuar el tratamiento durante cuatro semanas más en los pacientes en los que la esofagitis no se ha curado o en los que los síntomas persisten.
- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar una recidiva
20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
20 mg una vez al día en pacientes con esofagitis. Si los síntomas no han podido controlarse después de cuatro semanas, será preciso realizar más pruebas al paciente. Una vez que los síntomas han remitido, éstos pueden controlarse a continuación prescribiendo 20 mg una vez al día. En adultos puede utilizarse una pauta posológica "a demanda" de 20 mg día cuando se necesite. No obstante, este control subsiguiente de los síntomas con una pauta posológica "a demanda" no está recomendado en los pacientes tratados con AINE que presentan riesgo de desarrollar úlceras gástricas o duodenales.

Adultos

En combinación con tratamientos terapéuticos antibacterianos apropiados para la erradicación de *Helicobacter pylori* y

- Curación de una úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- Prevención de una la recaída de una úlcera péptica en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

Esomeprazol MABO 20 mg con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todo dos veces al día durante siete días.

Pacientes que requieren un tratamiento continuado con AINE

- Curación de úlceras gástricas asociadas a un tratamiento con AINE: La dosis normal es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4 a 8 semanas.
- Prevención de la aparición de úlceras gástricas y duodenales asociadas a un tratamiento con AINE, en pacientes de riesgo: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de continuación después de la prevención inducida por vía intravenosa de un nuevo sangrado de una úlcera péptica.

40 mg una vez al día durante cuatro semanas después de la prevención inducida por vía intravenosa de un nuevo sangrado de una úlcera péptica.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

La dosis inicial recomendada es de Esomeprazol MABO 40 mg dos veces al día. A continuación, la dosis deberá ajustarse de forma individual y se continuará con el tratamiento mientras esté clínicamente indicado. Basándose en los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes pueden controlarse con dosis comprendidas entre 80 y 160 mg de esomeprazol al día. Con posologías de más de 80 mg al día, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día.

Adultos y adolescentes de 12 años o más

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*

Al seleccionar la terapia combinada apropiada, deben tenerse en cuenta las directrices oficiales nacionales, regionales y locales relativas a la resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (por lo general 7 días, pero a veces hasta 14 días) y el uso apropiado de fármacos antibacterianos. El tratamiento debe estar supervisado por un especialista.

La recomendación posológica es:

Peso	Posología
30 - 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esomeprazol MABO 20 mg con 750 mg de amoxicilina y 7,5 mg/kg de peso corporal de claritromicina, todo administrado junto dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esomeprazol MABO 20 mg con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todo administrado junto dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 12 años

Esomeprazol MABO no debe usarse en niños menores de 12 años, pues no se dispone de datos suficientes al respecto.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste de la dosis. Con todo, dada la experiencia limitada que existe en el caso de en pacientes con insuficiencia renal grave, éstos deben tratarse con precaución (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no requieren un ajuste de la dosis. Sin embargo, en los pacientes con una insuficiencia hepática grave no debe superarse la dosis máxima de 20 mg de Esomeprazol MABO al día (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada no requieren un ajuste de la dosis.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de líquido. Los comprimidos no deben masticarse ni partirse.

En el caso de los pacientes que tienen dificultades para tragar los comprimidos también pueden dispersarse en medio vaso de agua no carbonatada. No deben utilizarse otros líquidos, pues el recubrimiento entérico podría disolverse. Remover hasta que el comprimido se desintegre y beber el líquido con las bolitas inmediatamente o en el plazo de 30 minutos. Enjuagar el vaso con medio vaso de agua y beberlo a continuación. No masticar ni partir las bolitas.

En el caso de los pacientes que no pueden tragar los comprimidos pueden dispersarse en agua no carbonatada y administrarse a través de una sonda gástrica. En este punto es muy importante comprobar la idoneidad de la jeringuilla y la sonda seleccionadas. Para consultar las instrucciones de preparación y administración ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El esomeprazol no debe utilizarse al mismo tiempo que nelfinavir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si existe cualquier síntoma de alarma (como pérdida significativa e involuntaria de peso, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y se sospecha o se sabe que el paciente presenta una úlcera duodenal, es preciso excluir la posibilidad de la existencia de un cáncer, pues el tratamiento con Esomeprazol MABO puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

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 hipomagnesia (por ejemplo 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 fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral

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.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian muy infrecuentemente a casos 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 MABO. 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.

Los pacientes sometidos a un tratamiento prolongado (en particular los que lo continúan durante más de un año) deben someterse a controles periódicos.

Los pacientes con un tratamiento "a demanda" deben saber que tienen que informar a su médico si los síntomas cambian en cuanto a forma o intensidad. Además, dada las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de esomeprazol, cuando se prescribe esomeprazol como terapia "a demanda" deben tenerse en cuenta las interacciones con otros fármacos (ver sección 4.5).

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori* deben tenerse en cuenta las posibles interacciones de todos los componentes de la triterapia. La claritromicina es un potente inhibidor de la enzima CYP3A4 y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y las interacciones de este antibiótico cuando la triterapia se usa en pacientes que toman al mismo tiempo otros principios activos que se metabolizan a través de la CYP3A4, como la cisaprida.

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

No se recomienda la administración conjunta de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda realizar una monitorización clínica muy precisa, en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; además, no debe superarse la dosis de 20 mg de esomeprazol.

El esomeprazol es un inhibidor de la enzima CYP2C19. Así, al iniciar y al finalizar el tratamiento con esomeprazol debe tenerse en cuenta el potencial de interacciones con principios activos que se metabolizan a través de dicha enzima. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5), pero se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Por lo tanto, como precaución no se recomienda el uso simultáneo de esomeprazol y clopidogrel.

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 malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Esomeprazol MABO se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida 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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos del esomeprazol en la farmacocinética de otros medicamentos

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La reducción en la acidez intragástrica que se produce durante el tratamiento con esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de ciertos principios activos si el mecanismo de absorción se ve influido por la acidez gástrica. Al igual que ocurre cuando se administran otros inhibidores de la secreción de ácido o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con esomeprazol.

Se ha descrito que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No obstante, no siempre se conocen la importancia clínica y los mecanismos que subyacen a las interacciones descritas. El aumento en el pH gástrico que se produce durante el tratamiento con omeprazol puede modificar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otro posible mecanismo de interacción se produce a través de la inhibición de la CYP2C19. Se ha descrito una reducción en los niveles séricos de atazanavir y nelfinavir cuando se administran junto con omeprazol, por lo que no se recomienda la administración simultánea. La administración conjunta de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos provocó una reducción significativa en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en el área bajo la curva (ABC) y en C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol en la exposición de atazanavir. La administración conjunta de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos provocó una reducción de aproximadamente el 30% en la exposición de atazanavir comparado con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin 20 mg de omeprazol una vez al día. La administración simultánea de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el nivel medio del ABC y C_{max} y C_{min} de nelfinavir en un 36-39%, mientras que el nivel medio del ABC y C_{max} y C_{min} del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92%. En el caso del saquinavir (de forma concomitante con ritonavir), se han descrito aumentos en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento conjunto con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto en la exposición de darunavir (de forma concomitante con ritonavir) y amprenavir (de forma concomitante con ritonavir). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto en la exposición de amprenavir (con o sin ritonavir al mismo tiempo). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto en la exposición de lopinavir (de forma concomitante con ritonavir). Debido a la similitud existente en los efectos farmacodinámicos y las propiedades farmacocinéticas del omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración simultánea de esomeprazol y atazanavir, mientras que la administración simultánea con esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Substancias activas metabolizadas por la enzima CYP2C19

El esomeprazol inhibe la CYP2C19, la enzima metabolizadora de esomeprazol más importante. Así, cuando el esomeprazol se combina con principios activos metabolizados por la CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina o fenitoína, entre otros, las concentraciones plasmáticas de estos principios activos pueden aumentar, lo que requerirá una reducción de la dosis. Esto debe tenerse en cuenta sobre todo cuando el esomeprazol se receta como terapia "a demanda". La administración simultánea de 30 mg de esomeprazol provocó una disminución del 45% en la eliminación de diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración simultánea de 40 mg de esomeprazol provocó un aumento del 13% en las concentraciones plasmáticas mínimas de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de fenitoína al iniciar o retirar el tratamiento con esomeprazol. El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó el valor C_{max} y el ABC de voriconazol (un sustrato de la CYP2C19) en un 15% y un 41% respectivamente.

En un ensayo clínico, la administración simultánea de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina demostró que los tiempos de coagulación se encontraban dentro del rango aceptado. No obstante, tras la comercialización se describieron unos cuantos casos aislados clínicamente significativos de INR

elevado durante el tratamiento simultáneo. En los tratamientos con warfarina u otros derivados de la chumarían, se recomienda realizar una monitorización al inicio y al final del tratamiento con esomeprazol.

En voluntarios sanos, la administración simultánea de 40 mg de esomeprazol provocó un aumento del 32% en el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo y un 31% de prolongación de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), pero ningún aumento significativo en las concentraciones plasmáticas máximas de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado que se observó después de la administración de cisaprida sola no se prolongó más cuando la cisaprida se administró en combinación con esomeprazol (ver también la sección 4.4).

Se ha demostrado que el esomeprazol no tiene efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la amoxicilina o la quinidina.

Los estudios que han evaluado la administración simultánea de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no han identificado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante los estudios a corto plazo.

En un estudio clínico cruzado, se administró clopidogrel solo (300 mg de dosis de carga, seguidos de 75 mg/día) y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) durante un período de cinco días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel disminuyó en un 46% (día 1) y en un 42% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron de forma conjunta. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IPA) disminuyó en un 47% (a las 24 horas) y en un 30% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron de forma conjunta. En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol a diferentes horas no impedía la interacción de estos medicamentos, que parece estar provocada por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre la CYP2C19. Los estudios observacionales y clínicos realizados han aportado datos incoherentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en el desarrollo de afecciones cardiovasculares importantes.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética del esomeprazol

El esomeprazol se metaboliza mediante la CYP2C19 y la CYP3A4. La administración simultánea de esomeprazol y un inhibidor de la CYP3A4, como es la claritromicina (500 mg dos veces al día), multiplicó por dos la exposición (ABC) a esomeprazol. La administración simultánea de esomeprazol y un inhibidor de la CYP2C19 y la CYP3A4 puede aumentar en más del doble la exposición de esomeprazol. El inhibidor de la CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentó el ABC de omeprazol en un 280%. Por lo general no es preciso ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. No obstante, este ajuste sí debe considerarse en pacientes con una insuficiencia hepática grave si se ha indicado un tratamiento a largo plazo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre las mujeres embarazadas expuestas a Esomeprazol MABO. Con la mezcla racémica, omeprazol, los datos obtenidos en un número más o menos grande de mujeres embarazadas incluidas en estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios con animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos en lo que se refiere al desarrollo del embrión o del feto. Los estudios con animales con la mezcla racémica no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que se refiere al embarazo, el parto o el desarrollo después del nacimiento. No obstante, deberán tomarse las debidas precauciones al recetar el medicamento a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el esomeprazol se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios en mujeres lactantes. Por lo tanto, no debe tomar Esomeprazol MABO si está en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Esomeprazol MABO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para el esomeprazol y la etapa posterior a la comercialización se han identificado las siguientes reacciones adversas del medicamento. Ninguna de ellas estaba relacionada con la dosis.

Las reacciones adversas 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)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: leucopenia, trombocitopenia

Muy raras: agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad, como fiebre, angioedema y reacciones anafilácticas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: edema periférico

Raras: hiponatremia

Frecuencia no conocida: Hipomagnesemia (ver sección 4.4)

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

Raras: agitación, confusión, depresión

Muy raras: agresividad, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: desmayo, parestesia, somnolencia

Raras: trastorno 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, pólipos de glándulas fúndicas (benignos).

Poco frecuentes: sequedad de boca

Raras: estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento en las enzimas hepáticas

Raras: Hepatitis con o sin ictericia

Muy raras: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con una hepatopatía anterior.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis, prurito, exantema, urticaria

Raras: Alopecia, fotosensibilidad

Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Frecuencia no conocida: lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4).

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos de los huesos

Raras: artralgia, mialgia

Muy raras: debilidad muscular

Poco frecuentes: fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4).

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 general, aumento de la sudoración.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Existe una experiencia muy limitada con casos de sobredosis deliberada. Los síntomas descritos tras la toma de 280 mg fueron sobre todo trastornos gastrointestinales y debilidad. Dosis individuales de 80 mg no produjeron ninguna reacción adversa. No se conoce ningún antídoto específico. El esomeprazol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, no se dializa con facilidad. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático e incluir de medidas de apoyo generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la bomba de protones, código ATC: A02B C05

El esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico. Es un inhibidor específico de la bomba ácida en la célula parietal. Tanto el isómero R como el S del omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

Sitio y mecanismo de acción

El esomeprazol es una base débil y se concentra y convierte en la forma activa en el entorno altamente ácido de los conductos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima $H^+K^+-ATPasa$ (la bomba ácida) e inhibe tanto la secreción de ácido basal y estimulado.

Efectos sobre la secreción de ácido gástrico

Después de una dosis oral de esomeprazol 20 mg y 40 mg, el efecto comienza en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, el promedio máximo de secreción de ácido después de la estimulación con pentagastrina disminuye en un 90% cuando se mide 6 ó 7 horas después de la dosis del quinto día.

Después de cinco días de dosis orales con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo medio de 13 horas y 17 horas respectivamente de las 24 horas del día en pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático. La proporción de pacientes que mantuvo un pH intragástrico por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas respectivamente fue del 76%, el 54% y el 24% para esomeprazol 20 mg. Las proporciones correspondientes en el caso de esomeprazol 40 mg fueron del 97%, el 92% y el 56%.

Usando el área bajo la curva (ABC) como parámetro sustituto para la concentración plasmática, se ha demostrado una relación entre la inhibición de secreción ácida y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida

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

Una semana de tratamiento con esomeprazol 20 mg dos veces al día y antibióticos adecuados permite erradicar con éxito la bacteria *Helicobacter pylori* en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Después del tratamiento de erradicación durante una semana en una úlcera duodenal no complicada, no hay necesidad de seguir una monoterapia con fármacos antisecretores para lograr la curación efectiva de la úlcera y la remisión de los síntomas.

Un estudio clínico aleatorizado, con doble anonimato y controlado por placebo incluyó a pacientes a los que les había confirmado mediante endoscopia una úlcera péptica sangrante caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente), los cuales fueron distribuidos aleatoriamente entre el grupo que recibiría la solución para infusión de esomeprazol (n=375) y el que recibiría placebo (n=389). Después de la hemostasia endoscópica, un grupo de pacientes recibió 80 mg de esomeprazol como infusión intravenosa durante 30 minutos, seguida de una infusión continua de 8 mg a la hora, mientras que el otro grupo recibió una infusión de placebo y ambas pautas se continuaron durante 72 horas. Después de las primeras 72 horas, todos los pacientes recibieron dentro de un ensayo abierto 40 mg de esomeprazol por vía oral durante 27 días para la supresión del ácido. La aparición de nuevos sangrados en los tres primeros días fue del 5,9% en el caso del grupo tratado con esomeprazol y del 10,3% en el caso del grupo tratado con placebo. A los 30 días de finalizar el tratamiento, la aparición de nuevos sangrados en los grupos tratados con esomeprazol y con placebo fue del 7,7% y del 13,6% respectivamente.

Otros efectos relacionados con la inhibición del ácido

Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta como respuesta a la menor secreción de ácido.

En algunos pacientes sometidos a un tratamiento a largo plazo con esomeprazol se ha observado un aumento en el número de células ECL, lo que probablemente está relacionado con el aumento en los niveles de gastrina sérica.

Durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos antisecretores también se ha descrito un aumento en la frecuencia de casos de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción de ácido, son benignos y suelen ser reversibles.

Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 y 2 días 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.

La reducción en la acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos de bacterias gástricas que normalmente están presentes en el tubo digestivo. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede aumentar ligeramente el riesgo de desarrollar infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

En dos estudios con ranitidina como comparador activo, esomeprazol resultó tener un efecto más positivo en la curación de úlceras gástricas en pacientes que tomaban AINE, incluidos los AINE selectivos de la COX-2.

En dos estudios con placebo como comparador, esomeprazol resultó tener un efecto más positivo en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes que tomaban AINE (mayores de 60 años y/o con úlcera anterior), incluidos los AINE selectivos de la COX-2.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

El esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos de capa entérica. La conversión *in vivo* en el isómero R apenas es perceptible. La absorción del esomeprazol es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se producen aproximadamente una o dos horas después de administrar la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% después de una sola dosis de 40 mg y aumenta al 89% después de dosis repetidas una vez al día. En el caso de esomeprazol 20 mg los valores correspondientes son del 50% y del 68% respectivamente. El volumen aparente de distribución en personas sanas es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. La unión del esomeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97%.

La ingesta de alimento retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol, aunque esto no tiene ninguna influencia significativa en el efecto del esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

Metabolismo y excreción

El esomeprazol se metaboliza por completo a través del sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del esomeprazol depende de la CYP2C19 polimórfica, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilo y dimetil del esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, la CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el principal metabolito del plasma.

Los parámetros que se incluyen a continuación reflejan sobre todo la farmacocinética en pacientes con una enzima CYP2C19 funcional, que reciben el nombre de metabolizadores extensos.

El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 l/h después de una sola dosis y de aproximadamente 9 l/h después de una administración repetida. La semivida de eliminación plasmática es de aprox. 1,3 horas después de dosis repetidas una vez al día. La farmacocinética del esomeprazol se ha estudiado con dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo de la curva de concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y da lugar a un aumento más que proporcional a la dosis en el ABC después de la administración repetida. La dependencia respecto al tiempo y a la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y a la eliminación sistémica, debida probablemente a una inhibición de la enzima CYP2C19 por parte del esomeprazol y/o su metabolito sulfona. El esomeprazol se elimina completamente del plasma entre las dosis, por lo que no existe tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.

Los principales metabolitos del esomeprazol no tienen efecto en la secreción de ácido gástrico. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se elimina en forma de metabolitos por la orina, mientras que el resto se elimina por las heces. Menos del 1% del principio activo original se encuentra en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente el 2,9±1,5% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y, por lo tanto, son metabolizadores lentos. Probablemente, en estas personas el metabolismo del esomeprazol se cataliza sobre todo a través de la enzima CYP3A4. Después de la administración repetida de 40 mg de esomeprazol una vez al día, el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% más alta en el caso de los metabolizadores lentos que en aquellas personas que tenían una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%.

Estos resultados no afectan a la posología del esomeprazol.

El metabolismo del esomeprazol no cambia significativamente en los pacientes de edad avanzada (71-80 años de edad).

Después de una sola dosis de 40 mg de esomeprazol el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo es aproximadamente un 30% más alta en mujeres que en hombres. No obstante, no se aprecia diferencia entre sexos después de una administración repetida una vez al día. Estos resultados no afectan a la posología del esomeprazol.

Insuficiencia de algún órgano

En pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada el metabolismo del esomeprazol puede verse afectado. El índice metabólico disminuye en pacientes con una insuficiencia hepática grave, lo que aumenta al doble el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del esomeprazol. Por lo tanto, en tales pacientes no debe superarse la dosis máxima de 20 mg de Esomeprazol MABO al día. El esomeprazol o sus metabolitos principales no presentan tendencia a acumularse con la administración de una dosis una vez al día.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. De todos modos, dado que el riñón es el responsable de la excreción de los metabolitos del esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto principal, no cabe esperar que el metabolismo del esomeprazol se vea afectado en pacientes con alteraciones en la función renal.

Datos pediátricos

Adolescentes de 12 a 18 años:

Después de una administración repetida de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo hasta alcanzar la máxima concentración plasmática del principio activo (t_{max}) en adolescentes de 12 a 18 años fue similar a la de los adultos en ambas concentraciones de dosis.

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 toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de carcinogenicidad en ratas con la mezcla racémica han demostrado hiperplasias de las células ECL gástricas y carcinoides. Estos efectos gástricos en las ratas son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada asociada a la reducción de producción de ácido gástrico y se observan después de un tratamiento a largo plazo en las ratas con inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esferas de azúcar recubiertas:

Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz)
Etilcelulosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del medicamento:

Povidona K90
Óxido de magnesio ligero (E 530)

Recubrimiento de barrera:

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

Recubrimiento entérico:

Dispersión de ácido metacrílico - copolímero etil acrilato (1:1) al 30 por ciento (contiene larilsulfato de sodio y polisorbato 80)
Dietil ftalato
Talco (E553b)

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra)
Starlac (lactosa monohidrato y almidón de maíz)
Copovidona K28
Macrogol 8000
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento de película:

Hipromelosa (E464)
Macrogol 8000
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Sílice coloidal anhidra
Óxido de hierro rojo (E172)

Impresión:

Tinta negra Opacode S-1-17823 (contiene propilenglicol, óxido negro de hierro (E172), goma laca)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Esomeprazol MABO 20 mg comprimidos gastrorresistentes
Blister de Aluminio / Aluminio con 14, 28 o 56 comprimidos gastrorresistentes.

Esomeprazol MABO 40 mg comprimidos gastrorresistentes
Blister de Aluminio / Aluminio con 14 o 28 comprimidos gastrorresistentes.

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 una sonda gástrica

1. Coloque el comprimido en una jeringuilla apropiada y rellénela con aproximadamente 25 ml de agua y aproximadamente 5 ml de aire. En algunas sondas se necesita la dispersión en 50 ml de agua para evitar que las bolitas obstruyan la sonda.
2. Agite inmediatamente la jeringuilla durante aproximadamente dos minutos para dispersar el comprimido.
3. Sostenga la jeringuilla con la punta hacia arriba y compruebe que ésta no está obstruida.
4. Acople la jeringuilla a la sonda mientras mantiene la posición indicada arriba.
5. Agite la jeringuilla y colóquela con la punta hacia abajo. Inyecte inmediatamente de 5 a 10 ml en las sondas. Invierta la jeringuilla después de la inyección y agítela (la jeringuilla debe mantenerse con la punta hacia arriba para evitar que se obstruya).
6. Gire la jeringuilla con la punta hacia abajo e inyecte inmediatamente otros 5-10 ml en la sonda. Repita este procedimiento hasta que la jeringuilla esté vacía.
7. Rellene la jeringuilla con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repita el paso 5 si es necesario para aclarar cualquier sedimento que haya quedado en la jeringuilla. En algunas sondas, necesitará 50 ml de agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA
Ctra. M-300, Km 30,500
28802 Alcalá de Henares
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017