

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Aristo 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG
Esomeprazol Aristo 40 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esomeprazol Aristo 20 mg cápsulas duras gastroresistentes
Cada cápsula dura gastroresistente contiene 20 mg de esomeprazol (como magnesio dihidrato).

Esomeprazol Aristo 40 mg cápsulas duras gastroresistentes
Cada cápsula dura gastroresistente contiene 40 mg de esomeprazol (como magnesio dihidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastroresistente.

Esomeprazol Aristo 20 mg cápsulas duras gastroresistentes
Cápsula con cuerpo blanco opaco y tapa de color amarillo opaco que contiene gránulos gastroresistentes de color blanco o casi blanco. Cápsula de tamaño 3.

Esomeprazol Aristo 40 mg cápsulas duras gastroresistentes
Cápsula con cuerpo blanco opaco y tapa de color naranja opaco, que contiene gránulos gastroresistentes de color blanco o casi blanco. Cápsula de tamaño 1.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Aristo cápsulas está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Adultos

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
- control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar 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 un tratamiento continuado con AINE

- cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE.
- prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo.

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

Tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison

Adolescentes a partir 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 evitar las recidivas
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con antibióticos para el tratamiento de la úlcera duodenal provocada por *Helicobacter pylori*

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
40 mg una vez al día durante 4 semanas.
Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no se haya curado o que presenten 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 debe reconsiderar el tratamiento. Una vez resueltos los síntomas, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día. En adultos puede aplicarse 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 con un régimen a demanda.

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 con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

20 mg de esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todo 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 a 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 de úlceras pépticas inducida por vía intravenosa.

Tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave, es necesario tratar a dichos pacientes con precaución (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En los pacientes con alteración hepática grave no debe excederse una dosis máxima de 20 mg de esomeprazol (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Adolescentes a partir de 12 años de edad

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
40 mg una vez al día durante 4 semanas.
Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no se haya curado o que presenten 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 debe reconsiderar el tratamiento. Una vez resueltos los síntomas, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día.

Tratamiento de la úlcera duodenal provocada por *Helicobacter pylori*

Cuando se elija el tratamiento combinado apropiado, deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales, regionales y locales oficiales sobre resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (normalmente 7 días aunque puede ser de hasta 14 días) y el empleo adecuado de antibióticos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

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

Niños menores de 12 años

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

Método de Administración

Las cápsulas deben tragarse enteras con la ayuda de líquido. Las cápsulas no deben ser masticadas ni trituradas.

Si los pacientes tienen dificultades para tragar, las cápsulas pueden abrirse y su contenido se puede dispersar en medio vaso de agua sin gas. No deben utilizarse otros líquidos, ya que el recubrimiento entérico podría disolverse. Agitar el líquido con los gránulos y beberlo inmediatamente o durante los siguientes 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los gránulos no deben masticarse ni triturarse.

4.3. Contraindicaciones

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

El esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante 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 infrecuentes 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 Aristo. 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, debe descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Uso a largo plazo

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

Tratamiento a demanda

Se debe dar instrucciones a los pacientes en tratamiento a demanda para que se pongan en contacto con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

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

Infecciones gastrointestinales

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).

Absorción de vitamina B12

Esomeprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de la secreción de ácido, podría reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo de reducción de la absorción de esta vitamina.

Hipomagnesemia

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

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

Riesgo de fracturas

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

Combinación con otros medicamentos

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 un seguimiento clínico estrecho 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, debe desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben tener en cuenta las implicaciones de su interacción con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas del esomeprazol ver sección 4.5.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Esomeprazol Aristo se debe interrumpir durante al menos 5 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

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Inhibidores de las proteasas

Se ha notificado que el 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 la inhibición de CYP 2C19. Para el atazanavir y el nelfinavir se ha comunicado 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 del omeprazol en la exposición al atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con 400 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos resultó en una disminución aproximada de un 30% en la exposición al 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%. Debido a los efectos farmacodinámicos y las propiedades farmacocinéticas del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir (ver sección 4.4) y está contraindicada la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir (ver sección 4.3).

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante) se han comunicado 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 al 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 al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol, 40 mg una vez al día, no tuvo efecto sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante).

Metotrexato

Se ha notificado un aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra junto con IBPs. Debe considerarse una retirada temporal de esomeprazol en la administración de una dosis alta de metotrexato.

Tacrolimus

Se ha notificado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus. Debe realizarse controles reforzados de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolimus si fuera necesario.

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La reducción de la acidez gástrica durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBP puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos cuya absorción dependa del pH gástrico. Al igual que ocurre con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. 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 10 sujetos). Rara vez se ha notificado la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, debe prestarse especial atención cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes de edad avanzada. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

Fármacos metabolizados por CYP2C19

El esomeprazol inhibe el CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del esomeprazol. Por lo tanto, cuando se combina el esomeprazol con fármacos metabolizados por el CYP2C19, como el diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de la dosis. Esto debe tenerse en cuenta especialmente cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

Diazepam

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

Fenitoína

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

Voriconazol

El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y la AUCt del voriconazol (un sustrato del CYP2C19), en un 15% y un 41%, respectivamente.

Cilostazol

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

Cisaprida

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

Warfarina

En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina indicó que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante se comunicaron unos casos aislados de

aumento de INR de importancia clínica. En tratamientos con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda monitorizar al principio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

Clopidogrel

Los resultados de estudios en sujetos sanos muestran una interacción farmacocinética (FC)/farmacodinámica (FD) entre clopidogrel (dosis de carga de 300 mg/dosis de mantenimiento de 75 mg al día) y esomeprazol (40 mg al día por vía oral) dando lugar a una exposición disminuida a la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40 %, y resultando una inhibición máxima disminuida de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio del 14 %.

En un estudio en sujetos sanos, hubo una reducción de la exposición del metabolito activo de clopidogrel de casi el 40 % cuando se administró una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + AAS 81 mg junto con clopidogrel comparado con clopidogrel solo.

Sin embargo, el nivel máximo de inhibición de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en estos sujetos fue el mismo tanto en el grupo de clopidogrel como en el grupo de clopidogrel + medicamentos combinados (esomeprazol + AAS).

Se han publicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de una interacción FC/FD de esomeprazol relativos a los acontecimientos cardiovasculares graves en los estudios observacionales y clínicos. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacciones clínicamente importantes

Amoxicilina y quinidina

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

Naproxeno o rofecoxib

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.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética del esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración oral 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.

Medicamentos inductores del CYP2C19 y/o CYP3A4

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones unicamente se han realizado en adultos

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos son insuficientes para el esomeprazol. 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 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, el parto o el desarrollo post-natal. Se debe actuar con precaución al recetar el medicamento a mujeres embarazadas.

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 casos de embarazos) que indican que esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos perjudiciales directos o indirectos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el esomeprazol se excreta en la leche humana. No hay información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/lactantes. Esomeprazol no debe utilizarse durante la lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales con la mezcla racémica omeprazol, administrado por vía oral, indican que no existen efectos con respecto a la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de esomeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Son poco frecuentes las reacciones adversas como mareos o alteraciones de la visión (ver sección 4.8). Si aparecen, los pacientes no deben conducir ni usar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos (y también en el uso tras la comercialización) son cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas. Además, el perfil de seguridad es similar para las distintas formulaciones, indicaciones del tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Tabla de reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia en 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 ($<1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|------------|-------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Raras | leucopenia, trombocitopenia |
| | muy raras | agranulocitosis, pancitopenia |
| Trastornos del sistema | Raras | reacciones de |

| | | |
|--|------------------------|---|
| inmunológico | | hipersensibilidad, como fiebre, angioedema y reacción /shock anafiláctico |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | poco frecuentes | edema periférico |
| | Raras | hiponatremia |
| | frecuencia desconocida | hipomagnesemia (ver sección 4.4), la hipomagnesemia grave puede estar relacionada con hipocalcemia |
| 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 las glándulas fúndicas (benignos) |
| | poco frecuentes | sequedad de boca |
| | Raras | estomatitis, candidiasis gastrointestinal |
| | frecuencia desconocida | colitis microscópica |
| 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, erupción, urticaria |
| | Raras | alopecia, fotosensibilidad |
| | muy raras | eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica |
| | Frecuencia no conocida | lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | poco frecuentes | fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4) |
| | Raras | artralgia, mialgia |
| | muy raras | debilidad muscular |
| Trastornos renales y urinarios | muy raras | nefritis intersticial; se han notificado casos de insuficiencia renal concomitante en algunos pacientes |

| | | |
|---|-----------|--|
| 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 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 nacional de notificación: 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 en conexión con una dosis oral de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis orales 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: Inhibidores de la bomba de protones; Código ATC: A02B C05

El 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 del omeprazol, R y S, presentan una actividad farmacodinámica similar.

Mecanismo de acción

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

Efecto farmacodinámicos

Tras la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el inicio del efecto se produce en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la media de la secreción ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina, determinada a las 6-7 horas de la administración de la dosis 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 el esomeprazol de 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

Empleando el AUC como parámetro alternativo de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

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

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

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

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego 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 solución de esomeprazol 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 8mg/hora en perfusión continua, o un placebo durante 72 horas. Tras el período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron tratamiento abierto vía oral de 40 mg de esomeprazol durante 27 días para la inhibición del ácido. La aparición de resangrado en 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con esomeprazol frente al 10,3% del grupo tratado con 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 tratado con placebo.

Durante el tratamiento con fármacos 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 (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 la medición 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. Si los niveles de gastrina y CgA no se han normalizado después de 5 días, se debe repetir la medición 14 días después de la suspensión del tratamiento con esomeprazol.

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol se ha observado, en algunos pacientes, un aumento del número de células ECL, tanto en niño como en adultos, posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Estos resultados no se consideran clínicamente significativos.

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 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 *Campylobacte*, y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por *Clostridium difficile*.

Eficacia clínica

En dos estudios que emplearon ranitidina como comparador activo, el 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, el 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

Población pediátrica

En un estudio realizado en pacientes pediátricos con ERGE (< 1 a 17 años de edad) que recibían tratamiento a largo plazo con IBP, el 61 % de los niños presentó grados leves de hiperplasia de células ECL sin relevancia clínica conocida y sin desarrollo de gastritis atrófica o tumores carcinoides.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El 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.

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Los parámetros que se indican a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos 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.

. El esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.

Los principales metabolitos del 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 fármaco original.

Linealidad/No linealidad

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 del 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..

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolizadores lentos

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

Sexo

Tras una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área media 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.

Insuficiencia hepática

El metabolismo del 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 del esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción grave. El esomeprazol, o sus metabolitos principales, no indican tendencia a acumularse con la administración de una dosis al día.

Insuficiencia renal

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 del esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, no se espera que el metabolismo del esomeprazol sufra cambios en los pacientes con alteración de la función renal.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Adolescentes 12-18 años:

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no revelan riesgos particulares para el ser humano según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos pero vistas en

animales con niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico son las siguientes:

Los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento prolongado en la rata con inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Gránulos:

Carragenina
Celulosa microcristalina
Manitol
Hidróxido sódico
Hidrógeno carbonato sódico

Recubrimiento aislante

Copolímero polietilenglicol-polivinil alcohol
Hidróxido sódico
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Sílice coloidal hidratada

Recubrimiento gastro-resistente:

Copolímero del ácido metacrílico y etilacrilato (1:1) dispersión al 30%
Citrate de trietilo
Talco
Dióxido de titanio (E171)

Cápsulas:

Esomeprazol Aristo 20 mg cápsulas gastrorresistentes

Tapa:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Cuerpo:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Esomeprazol Aristo 40 mg cápsulas gastrorresistentes

Tapa:

Gelatina
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Cuerpo:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el envase (bote) perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad con cápsula desecante y con un tapón de polipropileno y y blister de aluminio/aluminio

Tamaños de los envases: 14, 28 y 56 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

77872

77873

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

01/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2017