FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Cipla 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 20 mg de esomeprazol (como sal de magnesio dihidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido gastrorresistente contiene 43,7 mg de sacarosa.
Cada comprimido gastrorresistente contiene 67,5 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).
Cada comprimido gastrorresistente contiene 2,375 mg de glucosa líquida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Esomeprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes: Comprimido recubierto con película con forma de cápsula, de color rosa, biconvexo, grabado con **"20"** por una cara y liso por la otra. Longitud: 16,10 ± 0,2 mm, ancho: 8,10 ± 0,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Cipla comprimidos está indicado en adultos para:

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 del Síndrome Zollinger Ellison

Esomeprazol Cipla comprimidos está indicado en adolescentes desde 12 años de edad para:

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)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)
- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
  40 mg de esomeprazol 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 de esomeprazol una vez al día.

- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
  20 mg de esomeprazol 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 de esomeprazol una vez al día. En adultos, puede emplearse un régimen a demanda tomando 20 mg de esomeprazol una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes tratados con AINE con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda el control posterior de los síntomas empleando un régimen a demanda.

En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos apropiados 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 con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE
- Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE: La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.
- Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo: 20 mg de esomeprazol una vez al día.

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 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 debe dividirse y administrarse dos veces al día.

Poblaciones especiales

Pacientes con la 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 grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución (ver sección 5.2).

Pacientes con la función hepática alterada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Adolescentes desde 12 años de edad

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)
- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
  40 mg de esomeprazol 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 de esomeprazol una vez al día.

- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
  20 mg de esomeprazol 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 de esomeprazol una vez al día.

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

La recomendación posológica es:

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

Niños menores de 12 años
Esomeprazol Cipla comprimidos gastrorresistentes no debe ser utilizado en niños menores de 12 años. Pueden existir otras formas farmacéuticas de esomeprazol más apropiadas.

Forma de administración
Los comprimidos deben 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 durante los primeros 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo
hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben masticarse ni triturarse.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. Para consultar las instrucciones de preparación y administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

Esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante con nelfinavir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

Hipomagnesemia
Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs), 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 hipomagnesemia 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 IBPs con digoxina o medicamentos que pueden producir hipomagnesemia (p. ej. 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 de cadera, muñeca y columna vertebral

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se utilizan en dosis altas y durante tratamientos prolongados (> 1 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 reconocidos. Estudios observacionales sugieren 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 considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol. Ver sección 4.5.

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 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 Cipla. 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.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR)
Se han notificado muy raramente reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) como eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden resultar mortales asociadas con el tratamiento con esomeprazol.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves EM/SSJ/NET/DRESS y deben buscar consejo médico inmediatamente si observan algún signo o síntoma indicativo.

Si aparecen signos o síntomas de reacción cutánea grave se debe discontinuar de manera inmediata el tratamiento con esomeprazol y proporcionar consejo médico adicional y monitorización estrecha si es necesario.

No se debe reinstaurar el tratamiento en pacientes con EM/SSJ/NET/DRESS.

Interferencia con pruebas de laboratorio
El incremento en el nivel de la CgA puede interferir con la prueba de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol se debe suspender temporalmente al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Este medicamento contiene sacarosa, lactosa y glucosa líquida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Lactosa: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Glucosa líquida: Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio"

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

Medicamentos con absorción pH dependiente
La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs puede aumentar o disminuir la absorción de medicamentos cuya absorción gástrica sea pH dependiente. Al igual que ocurre cuando se administran medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol.

Digoxina
En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada diez sujetos). Rara vez se ha notificado de la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, debe prestarse especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes de edad avanzada. En estos casos debe reforzarse la monitorización terapéutica de la digoxina.

Inhibidores de la proteasa
Se ha notificado que omeprazol interacciona con algunos inhibidores de proteasas. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones observadas no siempre se conocen.
El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de proteasas. Otros posibles mecanismos de interacción son vía la inhibición del CYP2C19.

Para atazanavir y nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, y 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 a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, Cmax y Cmín). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg en voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente un 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, Cmax y Cmín medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, Cmax y Cmín medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada. Ver sección 4.3.

Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

Fármacos metabolizados por CYP2C19
Esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima metabolizadora 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 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 de CYP2C19.

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

Voriconazol
Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la Cmax y la AUCτ de voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Warfarina
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, se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR clínicamente significativos durante el tratamiento concomitante. En tratamientos con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

Cilostazol
El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor de CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en sujetos sanos, aumentó la Cmax y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

Cisaprida
En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la semivida de eliminación (t1/2), pero no produjo un aumento significativo 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).

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

Tacrolimus
Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol. 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.

Clopidogrel
Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diaria) y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en el grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (esomeprazol + ácido acetil salicílico).

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. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

Amoxicilina y quinidina
Se ha demostrado que 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 identificaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4
Esomeprazol se metaboliza 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 AUCτ de omeprazol un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis de esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

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

Población pediátrica
Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

precaución cuando se prescriba 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 en animales no han mostrado efectos perjudiciales directos o indirectos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia
Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche humana. No se dipone de información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/niños. En consecuencia, no se debe utilizar Esomeprazol durante el periodo de lactancia.

Fertilidad
Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada 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. Se han notificado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras) (ver sección 4.8) Si los pacientes notan alguno de estos efectos no deben conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

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

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

Clasificación de órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversas**
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
	Frecuencia no	Hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipomagnesemia severa que puede tener

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	conocida:	correlación con hipocalcemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia.
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, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes:	Sequedad de boca
	Raras:	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida:	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas
	Raras:	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras:	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática 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), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
	Frecuencia no conocida:	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4.)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Raras:	Artralgia, mialgia
	Muy raras:	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras:	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras:	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras:	Malestar, aumento de la sudoración

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

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha, existe una experiencia muy limitada con la ingestión de sobredosis de forma deliberada. Los síntomas descritos 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 debe ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez, inhibidores de la bomba de protones,
Código ATC: A02B C05

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

Mecanismo de acción
Esomeprazol es una base débil, y se concentra y se convierte a 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 protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

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

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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

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

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

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

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. La cromogranina A (CgA) también aumenta debido al descenso de la acidez gástrica. Los niveles de CgA aumentados pueden interferir con las investigaciones en tumores neuroendocrinos.

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

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado, tanto en niños como en adultos, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos 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 la acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el número de bacterias gástricas habitualmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por *Clostridium difficile*.

Eficacia clínica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 AINEs, incluyendo los AINEs selectivos de la COX2.

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 AINEs selectivos de la COX-2.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

Linealidad/No linealidad
Se ha estudiado la farmacocinética de esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva de 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolidazodores lentos
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 de 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.

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

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Pellets:
Hipromelosa
Sacarosa
Almidón de maíz
Glucosa líquida
Talco
Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)
Laurilsulfato de sodio
Polisorbato 80
Citrato de trietilo
Macrogol
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Hipromelosa
Alcohol estearílico
Sílice coloidal anhidra

Núcleo comprimido:
Crospovidona
Lactosa monohidrato y celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento comprimido:
Opadry 04F54165 color rosa
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters formados por una lámina de aluminio sellada a un film de aluminio de 3 capas, envases de 14, 28 y 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Administración a través de sonda gástrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

1. Introducir el comprimido en una jeringa apropiada y llenar la jeringa con aproximadamente 25 mL de agua y aproximadamente 5 mL de aire. Para algunas sondas, se requiere una dispersión en 50 mL de agua para evitar que los pellets obstruyan la sonda.
2. Agitar inmediatamente la jeringa durante aproximadamente 2 minutos para dispersar el comprimido.
3. Sujetar la jeringa con la punta hacia arriba y comprobar que la punta no se ha obstruido.
4. Conectar la jeringa a la sonda a la vez que se mantiene la posición anterior.
5. Agitar la jeringa y colocarla con la punta hacia abajo. Inyectar inmediatamente 5-10 mL en la sonda. Invertir la jeringa tras la inyección y agitar (la jeringa debe mantenerse con la punta hacia arriba para evitar que se obstruya la punta).
6. Volver a poner la jeringa con la punta hacia abajo e inyectar inmediatamente otros 5-10 mL en la sonda. Repetir este procedimiento hasta vaciar la jeringa.
7. Llenar la jeringa con 25 mL de agua y 5 mL de aire y repetir el paso 5 si fuera necesario para arrastrar cualquier sedimento que quede en la jeringa. Para algunas sondas, son necesarios 50 mL de agua.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los envases se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19, 2018
Amberes. Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.147

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

Agosto 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios