

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Tevagen 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG
Esomeprazol Tevagen 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 20 mg de esomeprazol (correspondientes a 21,75mg de esomeprazol magnésico dihidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene no más de 5,65 mg de sacarosa

Cada comprimido contiene 0,061 mg de sodio

Cada comprimido gastrorresistente contiene 40 mg de esomeprazol (correspondientes a 43,5mg de esomeprazol magnésico dihidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene no más de 11,3 mg de sacarosa

Cada comprimido contiene 0,112 mg de sodio

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

20 mg: Comprimido recubierto con película, biconvexo, de forma elíptica, de color rosa claro, 6,55 x 13,6 mm.

40 mg: Comprimido recubierto con película, biconvexo, de forma elíptica, de color rosa, 8,2 x 17 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Tevagen está indicado en adultos en 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 AINES

- Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINES.
- Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINES en pacientes de riesgo.

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

Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison

Esomeprazol Tevagen está indicado en adolescentes a partir de 12 años 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 antibióticos en el tratamiento de la 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 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 utilizando 20 mg de esomeprazol una vez al día. Puede utilizarse un régimen a demanda tomando 20 mg de esomeprazol una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes tratados con AINES 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 un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y*

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- Prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.
20 mg de esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINES

- Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINES:
La dosis habitual es de 20 mg de esomeprazol una vez al día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.
- Prevención de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINES en pacientes con riesgo:

20 mg de esomeprazol una vez al día.

Tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía i.v.
40 mg una vez al día durante 4 semanas después de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía i.v.

Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, dichos pacientes deben ser tratados con precaución (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia 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 mayores de 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
40 mg una vez al día durante 4 semanas.
Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.
- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas
20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
20 mg 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 la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori

Cuando se selecciona la terapia combinada adecuada, se deben tener en cuenta las consideraciones oficiales nacionales, en relación con las guías de resistencia bacteriana, duración del tratamiento (lo más frecuente son 7 días pero puede llegar a 14 días), y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debería ser supervisado por un especialista.

La recomendación posológica es:

Peso	Posología
30 – 40 kg	Combinación de dos antibióticos: esomeprazol 20 mg, amoxicilina 750 mg y

	claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal se administran dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación de dos antibióticos: esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg administrados juntos dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 12 años

Esomeprazol Tevagen no debe ser utilizado en niños menores de 12 años. Existen otras formas de administración más apropiadas.

Método de administración

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

Para pacientes con dificultades para tragar, los comprimidos también pueden dispersarse en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento entérico. Agitar hasta que los comprimidos se desintegren y beber el líquido con los pellets inmediatamente o en el plazo de 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben masticarse ni triturarse.

Para pacientes que no pueden tragar, los comprimidos pueden dispersar 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 antes de utilizar. Para ver la preparación e instrucciones de administración ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Uso a largo plazo

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente 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 concomitantemente con otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede desencadenar en un ligero aumento del riesgo de infecciones como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver sección 5.1).

Absorción de vitamina B12

Esomeprazol, como todos los anti-ácidos, puede reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipo o aclorhidria. Esto se debería tener en cuenta en pacientes con reservas reducidas en el cuerpo o con factores de riesgo que se puedan ver afectados por la absorción reducida de la vitamina B12 en tratamientos a largo plazo.

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 durante un año. Pueden producirse síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que pueden comenzar insidiosamente y pasar desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró tras la sustitución del magnesio y la suspensión del tratamiento con los IBP.

Para pacientes en los que se espera tener un tratamiento prolongado o que estén tomando IBP con digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (por ejemplo diuréticos), los profesionales de la salud deberían considerar medir los niveles de magnesio antes de comenzar un tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Riesgo de fractura

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se utilizan a altas dosis o durante largas temporadas (> 1 año), pueden aumentar de forma moderada el riesgo de sufrir fracturas de columna vertebral, cadera y muñeca, sobre todo en paciente de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo conocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo en un 10 – 40 %. Algunos de estos aumentos pueden ser debidos a otros factores de riesgo. Pacientes con riesgo de osteoporosis deberían 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 a casos muy infrecuentemente de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con esomeprazol. 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.

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 una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.

El esomeprazol es un inhibidor CYP2C19. Cuando se comienza o se termina un tratamiento con esomeprazol, se deben considerar las interacciones potenciales con los medicamentos que se metabolizan a través del CYP2C19. Se observa interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5). La relevancia clínica de la interacción no es conocida. Como precaución, debe evitarse el uso simultáneo de esomeprazol y clopidogrel.

Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, las implicaciones de las interacciones con otros medicamentos, debido a las fluctuaciones de las concentraciones de esomeprazol en plasma deben considerarse. Véase sección 4.5.

Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar ese medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interferencias con las pruebas analíticas

El nivel alto de cromogranina (CgA) puede interferir en las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol debe dejarse durante al menos 5 días antes de las medidas de CgA (véase 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 la proteasa

Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos 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 del CYP 2C19.

Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, 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 substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La coadministración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a 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, C_{max} y C_{min} medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, C_{max} y C_{min} medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir (ver sección 4.4) y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3).

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

Metotrexato

Al administrarse junto con IBP, se han descrito casos en los que los niveles de metotrexato aumentan en algunos pacientes. En la administración a altas dosis de metotrexato puede ser necesario suspender temporalmente el tratamiento con esomeprazol.

Tacrolimús

Se ha descrito que la administración concomitante de esomeprazol produce aumento de los niveles séricos de tacrolímús. Debe realizarse una monitorización de las concentraciones de tacrolímús y de la función renal (aclaramiento de creatinina) y se debe ajustar la dosificación si se necesita.

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La supresión de ácidos gástricos durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de fármacos con una absorción gástrica dependiente de pH. Al igual que ocurre con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de los medicamentos como ketoconazol, itraconazol y erlotinib se puede disminuir y la absorción de la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El uso concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y la digoxina en pacientes sanos puede aumentar la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta el 30% en dos de cada diez pacientes). En raras ocasiones, se han notificado casos de toxicidad de la digoxina. Sin embargo debería tenerse precaución cuando se administra esomeprazol a altas dosis en pacientes de edad avanzada. La monitorización terapéutica de digoxina debe ser reforzada.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

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 C_{max} y la AUC_{τ} del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

El omeprazol al igual que el esomeprazol actúa inhibiendo al CYP2C19, administrando dosis de 40 mg a voluntarios sanos en un estudio cruzado, se aumentó el C_{max} y el AUC del Cilostazol en un 18 % y 26% respectivamente y uno de sus metabolitos activos 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 concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol (ver también sección 4.4).

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

Clopidogrel

Los resultados de un estudio en voluntarios sanos muestran que la farmacocinética (PK) / farmacodinamia (PD) interacciona entre el clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguidos de 75 mg/día) y el esomeprazol (40 mg p.o. al día) disminuyen la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un 40% y como resultado una inhibición máxima de agregación plaquetaria (inducida por ADP) de un 14%.

Cuando el clopidogrel se administra con una dosis fija de esomeprazol 20 mg +ácido acetilsalicílico 81 mg comparado con clopidogrel solo en un estudio en voluntarios sanos, ha disminuido la exposición en un 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición de la agregación plaquetaria (inducidos por ADP) en estos pacientes son los mismos en clopidogrel que el clopidogrel más la combinación (esomeprazol + ácido acetilsalicílico). Existen datos inconsistentes de las implicaciones clínicas de las interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (FC/FD) en términos de eventos cardiovasculares mayores, que se han observado en estudios observacionales y clínicos. Como precaución el uso concomitante con clopidogrel debe descartarse.

Medicamentos investigados sin interacción clínica relevante

Amoxicilina y quinidina

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

Naproxeno y 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 medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y CYP3A4

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC_T un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

Medicamentos que inducen el CYP2C19 y CYP3A4

Los medicamentos que inducen CYP2C19 o CYP3A4 o ambos (como la rifampicina o la Hierba de San Juan) pueden producir una disminución de los niveles de esomeprazol sérico por incremento del metabolismo del esomeprazol.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos a esomeprazol son insuficientes. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Una cantidad de datos moderada sobre mujeres embarazadas (entre 300 – 1000 embarazos) indican que no hay malformaciones o toxicidad feto/neonatal de esomeprazol.

Los estudios en animales no indican daños directos o indirectos en relación a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche humana. No hay datos suficientes sobre los efectos de esomeprazol en neonatos/lactantes. Esomeprazol no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales con una mezcla racémica de omeprazol, administrados por vía oral no indican que se produzcan efectos en relación a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Esomeprazol tiene una influencia menor en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Las reacciones adversas como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras) pueden describirse (Ver sección 4.8). Los pacientes afectados no deberían conducir o usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de eficacia

Dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea y náuseas son dentro de las reacciones adversas descritas las más frecuentes en ensayos clínicos (y en la comercialización post-comercialización). Además el perfil de seguridad es similar para las distintas formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas o se sospechan en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y estudios post-comercialización. Ninguna está relacionada con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ 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)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raros	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
	No conocida	Hipomagnesemia (ver sección 4.4); Hipomagnesemia grave puede correlacionarse con hipocalcemia Hipomagnesemia puede asociarse también a hipokalemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza

	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
	No conocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de los enzimas hepáticos
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)
	No conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Fracturas de columna vertebral, cadera y muñeca (ver sección 4.4)
	Raras	Artralgia, mialgia
	Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial, en algunos pacientes se ha reportado fallo renal 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 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 Website: 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 deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Medicamentos para alteraciones causadas por ácidos, 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 ácido en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen una actividad farmacodinámica similar.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se mantiene por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue del 76%, 54% y 24%, respectivamente, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con 20 mg de esomeprazol. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

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

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, 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 periodo 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 fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento del nivel de Cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir 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, en ambos niños y adultos, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Este hallazgo está considerado que no tiene significancia clínica.

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

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 COX-2.

En dos estudios que emplearon placebo como comparador, esomeprazol mostró un mejor efecto en la prevención de las úlceras gástricas y duodenales en pacientes tratados con AINES (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) recibiendo tratamiento a largo plazo con IBPs, el 61% de los niños desarrolló hiperplasia de células ECL de grado menor sin significancia clínica y sin que se desarrolle gastritis atrófica o tumores carcinoides.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de pellets con recubrimiento entérico. La conversión *in vivo* al isómero-R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose niveles plasmáticos máximos aproximadamente tras 1-2 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% tras la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y del 68%, respectivamente.

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

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

Distribución

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

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 hidroxilo y desmetil de esomeprazol. La parte restante depende de otro isoformo específico, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

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 vida media 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 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.

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolizadores 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 concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C 19 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 bajo la curva concentración plasmática-tiempo es aproximadamente un 30% mayor en mujeres que en varones. No se ha observado diferencia entre sexos tras la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

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 severa, originando una duplicación del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa.

Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

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.

Pacientes de edad avanzada

El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos ancianos (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 no clínicos revelan que no existe peligro para los humanos basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y desarrollo. No se han observado reacciones adversas en los estudios clínicos, pero se ha visto en animales a niveles de exposición similares y con posible relevancia clínica que se utiliza de la siguiente forma:

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Pellets:

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)

Talco

Trietil citrato

Hipromelosa 3cPs

Esferas de azúcar

Estearato magnésico

Hidroxipropil celulosa

Glicerol monoestearato 40-55

Polisorbato 80

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Povidona K29/32

Macrogol 6000

Crospovidona Tipo A

Estearil fumarato sódico

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol/PEG 400
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polipropileno de alta densidad con cierre de polipropileno y con un desecante en la tapa.
Tamaños de envase: 28, 30, 60, 100 ó 250 comprimidos.

Blíster de OPA/Aluminio/PVC-Aluminio.
Tamaños de envase: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 ó 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

Administración a través de sonda gástrica

1. Poner los comprimidos 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 para distribuir uniformemente los pellets en la suspensión.
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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>