

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Sandoz Care 20 mg cápsulas duras gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 20 mg de esomeprazol (como sal sódica).

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 20,0 – 22,9 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastroresistentes (cápsula).

La tapa y el cuerpo son de color rosa claro opaco y grabados en negro, tanto en la tapa como en el cuerpo (ES en la tapa/ 20 en el cuerpo). La longitud de las cápsulas es de unos 14 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol está indicado para el tratamiento a corto plazo de los síntomas de reflujo (p. ej., ardor de estómago y regurgitación ácida) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 20 mg de esomeprazol (una cápsula) al día.

Puede ser necesario tomar las cápsulas durante 2-3 días consecutivos para lograr una mejoría de los síntomas. La duración del tratamiento es de hasta 2 semanas. Una vez que se haya producido el alivio completo de los síntomas, se debe suspender el tratamiento.

Si no se obtiene ningún alivio de los síntomas dentro de las 2 semanas de tratamiento, se debe indicar al paciente que consulte a su médico

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia 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 insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática grave, deben consultar a su médico antes de tomar esomeprazol (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

No hay un uso relevante de esomeprazol en la población pediátrica menor de 18 años en la indicación de "Tratamiento a corto plazo de los síntomas del reflujo (por ejemplo, el ardor y la regurgitación ácida)".

Forma de administración

Las cápsulas se deberán tragar enteras con medio vaso de agua. Las cápsulas no se deben masticar, ni triturar, ni abrir.

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Los pacientes deben consultar al médico si:

- tienen una 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,
- si se han sometido previamente a cirugía de úlcera gástrica o gastrointestinal,
- si han estado en tratamiento continuado para la indigestión o ardor de estómago de más de 4 semanas,
- si tienen ictericia o una enfermedad hepática grave,
- tiene más de 55 años y presenta síntomas nuevos o que han cambiado recientemente.

Los pacientes con síntomas recurrentes a largo plazo de indigestión o ardor de estómago deben consultar a su médico a intervalos regulares. Especialmente los pacientes mayores de 55 años que toman diariamente algún remedio para la indigestión o el ardor de estómago de venta sin receta deben informar a su farmacéutico o médico.

Los pacientes no deben tomar esomeprazol como medicamento preventivo a largo plazo.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede conllevar un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* y en pacientes hospitalizados, también posiblemente *Clostridium difficile* (ver sección 5.1).

Los pacientes deben consultar a su médico antes de tomar este medicamento si van a realizarse una endoscopia o una prueba de aliento con urea.

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.

Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Cuando se inicie o finalice un tratamiento con esomeprazol, deberá considerarse el potencial de interacciones con fármacos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción. Como precaución, deberá desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel (ver sección 4.5).

Los pacientes no deben tomar otro inhibidor de la bomba de protones (IBP) o antagonistas H2 concomitantemente.

Interferencia con pruebas analíticas

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA. (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con esomeprazol. 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 cutáneas adversas graves (SCAR)

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) que pueden ser potencialmente mortales o mortales, se han notificado muy raramente en relación con el tratamiento con esomeprazol.

Los pacientes deben ser asesorados de los signos y síntomas de la reacción cutánea grave EM/SSJ/NET/DRESS y deben solicitar inmediatamente asesoramiento médico de su doctor al observar signos o síntomas indicativos. El tratamiento con esomeprazol debe suspenderse inmediatamente si se presentan signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se debe prestar atención médica/supervisión estrecha adicional según sea necesario. No se debe volver a exponer a los pacientes con EM/SSJ/NET/DRESS.

Información importante sobre alguno de los excipientes

Sacarosa

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

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Como esomeprazol es un enantiómero de omeprazol, es razonable aconsejar acerca de las interacciones reportadas con el omeprazol.

Inhibidores de las proteasas

Se ha notificado que 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 a través de la vía la inhibición del CYP 2C19.

Se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos de atazanavir y nelfinavir 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, $C_{máx}$ y $C_{mín}$). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co- administración 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, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ 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 secciones 4.3 y 4.4).

Se ha comunicado un aumento (80-100%) de las concentraciones plasmáticas de saquinavir (con ritonavir concomitante), 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

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

Tacrólimus

Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrólimus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrólimus, así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de tacrólimus.

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. La absorción de medicamentos, tomados vía oral, tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol.

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

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con medicamentos metabolizados por CYP2C19, tales como warfarina, fenitoína, citalopram, imipramina, clomipramina, diazepam, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y puede ser necesaria una reducción de dosis. En el caso de clopidogrel, un fármaco que se transforma en su metabolito activo a través de CYP2C19, las concentraciones plasmáticas del metabolito activo pueden disminuir.

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 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 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 ambos grupos.

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.

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 $C_{\text{máx}}$ y la AUC_{τ} de voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

Omeprazol, al igual que esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la $C_{\text{máx}}$ 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 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).

Diazepam

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

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 ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o 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_{τ} de omeprazol 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/o CYP3A4

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de esomeprazol durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si esomeprazol/metabolitos se excreta en la leche materna. No se dispone de información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/niños. Esomeprazol no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de 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 y visión borrosa (poco frecuentes) (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 poscomercialización). 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.

Tabla de reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al medicamento. Las reacciones se clasifican según el convenio de frecuencias del sistema MedDRA: 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).

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosis, pancitopenia	

Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		edema periférico	hiponatremia		hipomagnesemia; hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcemia Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos		insomnio	agitación confusión, depresión	agresividad, alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareos, parestesia, somnia a	alteración del gusto		
Trastornos oculares			visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las	sequedad de boca	estomatitis, candidiasis gastrointestinal		colitis microscópica

	glándulas fúndicas (benignos)				
Trastornos hepatobiliares		aumento de las enzimas hepáticas	hepatitis con o sin ictericia	insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con 8 de 13 trastorno hepático previo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		dermatitis, prurito, erupción, urticaria	alopecia, fotosensibilidad	eritema multiforme, síndrome de Stevens- Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléti cos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia	debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios				nefritis intersticial	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			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: <https://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 de esomeprazol 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. El tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos para los trastornos relacionados con el ácido, inhibidores de la bomba de protones, código ATC: A02BC05.

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, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe 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 enfermedad por reflujo gastroesofágico (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.

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

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 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 algunos pacientes, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica.

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

Se ha demostrado que el esomeprazol 20 mg trata eficazmente el ardor de estómago frecuente en sujetos que recibieron una dosis cada 24 horas durante 2 semanas. En dos estudios pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, 234 sujetos con un historial reciente de ardor frecuente fueron tratados con 20 mg de esomeprazol durante 4 semanas. Los síntomas asociados con el reflujo ácido (como el ardor de estómago y la regurgitación ácida) se evaluaron retrospectivamente durante un período de 24 horas. En ambos estudios, el esomeprazol 20 mg fue significativamente mejor comparado con placebo para la variable primaria de valoración, la resolución completa del ardor estomacal, definida como la ausencia de episodios de ardor estomacal durante los últimos 7 días previos a la visita final (33,9% - 41,6% vs. placebo 11,9 - 13,7%, ($p < 0,001$)).

La variable secundaria de valoración de la resolución completa del ardor estomacal, definido como la ausencia de ardor de estómago en la tarjeta de registro del paciente durante 7 días consecutivos, fue estadísticamente significativo tanto en la semana 1 (10,0% - 15,2% vs. placebo 0,9% - 2,4%, $p = 0,014$, $p < 0,001$) como en la semana 2 (25,2% - 35,7% vs. placebo 3,4% - 9,0%, $p < 0,001$).

Otras variables secundarias de valoración de los resultados apoyaron la variable primaria, incluyendo el alivio del ardor de estómago en la semana 1 y la semana 2, el porcentaje de días de 24 horas sin ardor de estómago en la semana 1 y la semana 2, la gravedad media del ardor de estómago en la semana 1 y la semana 2, y el tiempo para la resolución inicial y sostenida de la ardor de estómago en un período de 24 horas y durante la noche en comparación con placebo. Aproximadamente el 78% de los sujetos tratados con 20 mg de esomeprazol reportaron la primera resolución del ardor de estómago dentro de la primera semana de tratamiento comparado con el 52 - 58% del placebo. El tiempo para la resolución sostenida del ardor de estómago, definido como cuando se registran por primera vez 7 días consecutivos sin ardor de estómago, fue significativamente más corto en el grupo de 20 mg de esomeprazol (39,7% - 48,7% al día 14 en comparación con placebo 11,0% - 20,2%). La mediana del tiempo hasta la primera resolución del ardor de estómago nocturno fue de 1 día, estadísticamente significativa en comparación con placebo en un estudio ($p = 0,048$) y próximo a la significación en el otro ($p = 0,069$). Alrededor del 80% de las noches estuvieron libres de ardor de estómago durante todos los períodos de tiempo y el 90% de las noches estuvieron libres de ardor de estómago en la segunda semana de cada ensayo, en comparación con el 72,4 - 78,3% del placebo. Las evaluaciones de los investigadores sobre la resolución del ardor de estómago fueron consistentes con las evaluaciones de los sujetos, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre el esomeprazol (34,7% - 41,8%) comparado con placebo (8,0% - 11,4%). Los investigadores también encontraron que esomeprazol es significativamente más efectivo que el placebo para resolver el ardor de estómago (58,5% - 63,6% vs. placebo 28,3% - 37,4%) durante la evaluación de la semana 2.

Después de la evaluación general del tratamiento (EGT) de los pacientes en la semana 2, 78,0-80,7% de los pacientes en tratamiento con esomeprazol 20 mg, en comparación con 7,4 – 78,3% registrado para placebo, reportaron que su condición mejoró. La mayoría de ellos calificó la importancia de este cambio como importante a extremadamente importante para la realización de sus actividades de la vida diaria (79 - 86% en la semana 2)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

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 otra isoforma específica, 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 medicamento original.

Linealidad/No linealidad

Se ha estudiado la farmacocinética de esomeprazol con 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.

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolizadores lentos

Aproximadamente el $2,9 \pm 1,5\%$ de la población carece de enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% mayor en los

metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

Género

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 grave, 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 grave. 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 la 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 (≥ 65 años)

El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en pacientes de edad avanzada (71-80 años de edad)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no revelan ningún peligro particular para el ser humano según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico fueron las siguientes:

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Esferas de azúcar (con almidón de maíz y sacarosa)

Metilcelulosa

Talco

Dióxido de titanio (E-171)

Monoestearato de glicerol 40-55

Polisorbato-80

Laurilsulfato de sodio

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo
Citrato de trietilo

Cubierta de la cápsula:

Carragenano
Cloruro de potasio
Óxido de hierro rojo (E-172)
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Tinta de impresión (contiene goma laca, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E-172)).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Esomeprazol Sandoz Care 20 mg cápsulas duras gastroresistentes está disponible en blísteres de OPA/Aluminio/PE + óxido de calcio desecante//Aluminio/PE.

Los tamaños de envase son 7 y 14 cápsulas duras gastroresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.161

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2024

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