

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol ratiopharm 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Esomeprazol ratiopharm 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esomeprazol ratiopharm 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 20 mg de esomeprazol (como magnesio dihidrato).

Esomeprazol ratiopharm 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 40 mg de esomeprazol (como magnesio dihidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Esomeprazol ratiopharm 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Contiene 28,46 – 32,56 mg de sacarosa

Esomeprazol ratiopharm 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Contiene 56,93 – 65,11 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastrorresistentes.

20 mg:

El cuerpo y la tapa son de color ligeramente rosado. El contenido de las cápsulas son pellets de color blanco o casi blancos.

40 mg:

El cuerpo y la tapa son de color rosa. El contenido de las cápsulas son pellets blanco o casi blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol ratiopharm cápsulas duras está indicado en adultos para:

Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
- control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recaídas
- tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con el régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación del *Helicobacter pylori* y

- cicatrización de la úlcera duodenal asociada al *Helicobacter pylori*
- prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

Pacientes que requieren una terapia continuada con AINES

Cicatrización de las de úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINES.

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

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

Tratamiento del Síndrome de Zollinger Ellison

Esomeprazol ratiopharm cápsulas duras está indicado en adolescentes mayores de 12 años para:

Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
- control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recaídas
- tratamiento sintomático de la enfermedad de 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 de 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 enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)
20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas después de 4 semanas, el paciente debería ser investigado más a fondo. Una vez resueltos los síntomas, se puede obtener el control posterior de los mismos utilizando 20 mg una vez al día. Puede emplearse un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes tratados con AINES con riesgo de desarrollar úlcera gástrica y duodenal, no está recomendado el control posterior de los síntomas utilizando un régimen a demanda.

En combinación con el régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación del Helicobacter pylori y

- cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- prevención de la recidiva 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 requieren untratamiento continuada con AINES

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

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

40 mg una vez al día durante 4 semanas después de la prevención del resangrado de úlcera péptica inducida por vía intravenosa

Tratamiento del Síndrome de Zollinger Ellison

La dosis inicial recomendada es esomeprazol 40 mg 2 veces al día. Posteriormente, la dosis debe ajustarse individualmente y continuar el tratamiento tanto tiempo como esté clínicamente indicado. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes pueden controlarse con dosis entre los 80 a 160 mg de esomeprazol diarios. 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 la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave, estos pacientes deben ser tratados con precaución (ver sección 5.2.).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la 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).

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis.

Población pediátrica

Adolescentes mayores de 12 años

Enfermedad de 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 enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)
20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas después de 4 semanas, el paciente debería ser investigado más a fondo. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día.

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori

Cuando se selecciona la combinación terapéutica apropiada, deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales, regionales y las guías locales sobre resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (normalmente 7 días pero a veces puede llegar a 14 días), y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La recomendación posológica es:

Peso 30 – 40 kg: Combinación de esomeprazol 20 mg con dos antibióticos: por ejemplo amoxicilina 750 mg y claritromicina 7.5 mg/kg de peso corporal, administrado a la vez dos veces al día durante una semana.

Peso > 40 kg: Combinación de esomeprazol 20 mg con dos antibióticos: por ejemplo amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg, administrado administrado a la vez dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 12 años

Esomeprazol ratiopharm no debe utilizar en niños menores de 12 años de edad ya que no hay datos disponibles.

Forma de administración

Las cápsulas deben ser tragadas enteras con algo de agua. Las cápsulas no deber ser masticadas o trituradas.

Para pacientes que tienen dificultad en tragar, las cápsulas se pueden abrir y mezclar los pellets en medio vaso de agua sin gas. No deben utilizar otros líquidos ya que se puede disolver el recubrimiento entérico. Beba el vaso de agua con los pellets inmediatamente o en los siguientes 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben ser masticados o triturados.

Para pacientes que no pueden tragar, las cápsulas pueden abrirse y los pellets pueden mezclarse en agua sin gas y administrarse a través de una sonda gástrica. Es importante que la idoneidad de la jeringa seleccionada y del tubo se compruebe cuidadosamente antes de su uso (ver sección 6.6.)

No ingiera la cápsula desecante que aparece en el envase.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro excipiente mencionado en la sección 6.1.

Esomeprazol no debe utilizar de manera 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 significativa de peso 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 ratiopharm puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Uso a largo plazo

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente en aquellos tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia regular.

Tratamiento a demanda

Los pacientes con tratamiento a demanda deben ser instruidos para contactar con su médico si sus síntomas cambian de carácter.

Erradicación de Helicobacter pylori

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación del *Helicobacter pylori*, se deben considerar las posibles interacciones del principio activo para todos los componentes en la triple terapia. La claritromicina es un potente inhibidor del CYP3A4 y por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones y las interacciones de la claritromicina cuando la triple terapia es utilizada en pacientes que están tomando a la vez otros medicamentos metabolizados vía CYP3A4 como cisaprida.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales como 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 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 (IBP), como esomeprazol durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma insidiosa y podrían pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesia mejoró después de la suplementación con magnesio y la suspensión del IBP.

En pacientes para los que se espera que estén en tratamiento prolongado o para aquellos que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo los diuréticos), el profesional sanitario deberá valorar la medida de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Riesgo de fracturas

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis altas y durante largos periodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar ligeramente 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. Los 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 en vigor y deberán asegurarse una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Combinación con otros medicamentos

No está recomendada la co-administración de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5.). Si la combinación de atazanavir con inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda una vigilancia clínica estrecha en combinación con un incremento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir, la dosis de 20 mg de esomeprazol no debe ser excedida.

El esomeprazol es un inhibidor CYP2C19. Cuando comience un tratamiento con esomeprazol, debería tener en cuenta las interacciones potenciales con los medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se observa interacción entre el clopidogrel y el esomeprazol (ver sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción, por lo que como precaución debería descartarse el uso concomitante de esomeprazol con clopidogrel.

Cuando se prescribe esomeprazol para un tratamiento a demanda, se deben considerar las implicaciones por interacciones con otros medicamentos, debido a las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol (ver sección 4.5)

Interferencias con los resultados analíticos

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

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 ratiopharm. 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.

Sacarosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos del esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos

Inhibidores de la proteasa

Se ha informado que omeprazol interacciona con algunos inhibidores de la proteasa. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones informadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede modificar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otro posible mecanismo de interacción es vía inhibición del CYP 2C19. Se ha informado disminución de los niveles séricos de atazanavir y nelfinavir cuando se administra junto a omeprazol y no está recomendada la administración concomitante. La co-administración 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 co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con 400 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción de aproximadamente un 30% en la exposición de atazanavir comparado con la exposición observada con 300 mg de atazanavir/100 mg una vez al día sin 20 mg de omeprazol una vez al día. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo, el AUC, C_{max} y C_{min} en un 36 -39% y mean AUC, C_{max} y C_{min} para el metabolito farmacológicamente activo M8 fue reducido 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 saquinavir (concomitantemente con ritonavir), se ha informado de aumentos de los niveles séricos (80 -100%) durante el uso concomitante con un tratamiento de omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tiene efecto en la exposición de darunavir (concomitantemente con ritonavir) y amprenavir (concomitantemente con ritonavir). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tiene efecto sobre la exposición de amprenavir (con o sin concomitantemente ritonavir). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tiene efectos en la exposición de lopinavir (concomitantemente con ritonavir).

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.

Tacrolimus

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

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. Al igual que con otros

medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y eritonilid 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 dosis de cada 10 sujetos). Rara vez se ha notificado la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes de edad avanzada. Se reforzará la monitorización de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el metabolizador enzimático del esomeprazol más importante. Así, cuando el esomeprazol es combinado con fármacos metabolizados por CYP2C19, como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar y puede necesitarse una reducción de la dosis. Esto puede considerarse especialmente cuando se prescribe esomeprazol en un tratamiento a demanda.

Diazepam

La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol resulta en un descenso de un 45% en el aclaramiento del diazepam, sustrato del CYP2C19.

Fenitoína

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol resulta en un aumento de un 13% en los niveles de fenitoína en plasma en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se comienza o retira el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol

El omeprazol (40 mg una vez al día) aumenta la C_{max} y AUC_{τ} del voriconazol (un sustrato del CYP2C10) en un 15% y un 41% respectivamente.

Cilostazol

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la C_{max} 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.).

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 de dosis de carga seguida de 75 mg/día) y esomeprazol (40 mg vía oral dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio de 40% y resultando 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 fija de esomeprazol con 20 mg + ácido acetilsalicílico 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 valores máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en el grupo de clopidogrel y en el de la combinación (esomeprazol + ácido acetilsalicílico).

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 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 fármacos en la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben CYP2C19 y/o CYP3A4

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de la 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 CYP 3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP 3A4 voriconazol, aumentó la AUC_τ 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 CYP2C19 y CYP3A4

Los medicamentos que se sabe que inducen el CYP2C19 o CYP3A4 o ambos (como la rifampicina o la hierba de San Juan) pueden principalmente disminuir los niveles de esomeprazol sérico por aumento 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 fototóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal (ver sección 5.3). Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de esomeprazol en la fertilidad humana. Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

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

Dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea y náuseas son algunas de las reacciones adversas que se reportan más comunmente. 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 tabulada 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. Ninguno resultó ser dosis-dependientes.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Raras</i>	Leucopenia, trombocitopenia
	<i>Muy raras:</i>	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras</i>	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y nutricionales	<i>Poco frecuentes</i>	Edema periférico
	<i>Raras</i>	Hiponatremia
	<i>Frecuencia no</i>	Hipomagnesemia (ver sección 4.4),);

	<i>conocida</i>	hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcaemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio
	<i>Raras</i>	Agitación, confusión, depresión
	<i>Muy raras</i>	Agresión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i>	Cefalea
	<i>Poco frecuentes</i>	Mareo, parestesia, somnolencia
	<i>Raras</i>	Alteración del gusto
Trastornos oculares	<i>Raras</i>	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Raras</i>	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos).
	<i>Poco frecuentes</i>	Sequedad de boca
	<i>Raras</i>	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	<i>Frecuencia no conocida</i>	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes</i>	Aumento de los enzimas hepáticos
	<i>Raras</i>	Hepatitis con o sin ictericia
	<i>Muy raras</i>	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes</i>	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	<i>Raras</i>	Alopecia, fotosensibilidad
	<i>Muy raras</i>	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)
	<i>Frecuencia no conocida</i>	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	<i>Poco frecuentes</i>	Fractura de muñeca, cadera y columna vertebral (ver sección 4.4)
	<i>Raras</i>	Artralgia, mialgia
	<i>Muy raras</i>	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	<i>Muy raras</i>	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Muy raras</i>	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Raras</i>	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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Hay 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 tratamientos relacionados 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 ácido en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen una actividad farmacodinámica similar.

Mecanismo de acción

Esomeprazol es una bases 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 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. Después de la administración repetida con 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 un parámetro subrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

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

Una semana de tratamiento 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.

Después del tratamiento de erradicación durante una semana, no es necesaria la monoterapia posterior con sustancias activas antisecretoras para la cicatrización efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con úlcera péptica sangrante confirmada endoscópicamente clasificada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIB (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente) fueron aleatorizados para recibir una solución por perfusión de esomeprazol (n=375) o placebo (n=389). A raíz de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron 80 mg de esomeprazol en perfusión intravenosa durante 30 minutos seguido de una infusión continua de 8 mg de esomeprazol por hora o placebo durante 73 horas. Después del periodo inicial de 72 horas, los pacientes recibieron de manera abierta 40 mg vía oral de esomeprazol durante 27 días para la supresión ácida. La aparición de nuevas hemorragias dentro de 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con esomeprazol comparado con 10,3% para el grupo placebo. A los 30 días postratamiento, la aparición de nuevas hemorragias en el grupo tratado con esomeprazol frente al grupo tratado con placebo fue de 7,7% frente al 13,6%.

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

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 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 (como células enterocromafinas) posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Este aumento se considera que no tiene significancia clínica.

Durante un 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.

El descenso de la acidez gástrica debido a cualquier medio incluyendo inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

Eficacia clínica

En dos estudios que emplearon con ranitidina como comparador activo, esomeprazol mostró un mejor efecto en la cicatrización de las úlceras gástricas en pacientes tratados con AINE, incluyendo los AINE 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 AINE (de más de 60 años de edad y/o con úlcera previa), incluyendo los AINE selectivos de la COX-2.

Población pediátrica

En un estudio con pacientes pediátricos GERD (<1 a 17 años) que han recibido tratamiento con IBPs, el 61% de los niños desarrolló grados menores de hiperplasia celular ECL sin significancia clínica conocida y sin desarrollo de gastritis atrofica o tumores carcinoides.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos con cubierta entérica. La conversión *In vivo* al isómero R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose niveles máximos plasmáticos aproximadamente tras 1 – 2 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es 64% después de una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% después de la administración

repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y 68% respectivamente.

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

El aclaramiento total plasmático es de aproximadamente 17l/h después de una dosis única y alrededor de 9 l/h después de la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es aproximadamente 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 del esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol es excretada como metabolitos en la orina, el resto en las heces. En la orina se encuentra menos del 1% del fármaco original

Linealidad/no-linealidad

La farmacocinética de esomeprazol ha sido estudiada 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.

Pacientes de poblaciones especiales

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 el CYP3A4. Después de la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática – tiempo fue de aproximadamente 100% mayor en metabolizadores lentos que en sujetos que tienen una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmática máximas medias aumentaron alrededor del 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 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 personas de edad avanzada (71 -80 años de edad).

Población pediátrica

Adolescentes 12-18 años:

Tras la administración de dosis repetidas de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima (tmax) 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 vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos 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 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

Núcleo de la cápsula (pellets):

Sacarosa

Almidón de maíz

Povidona K30

Laurilsulfato sódico

Polivinil alcohol

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 3000

Macrogol 6000

Talco (E553b)

Carbonato magnésico, pesado

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión al 30 por ciento

Polisorbato 80 (E433)

Cuerpo de la cápsula

Gelatina (E441)

Dióxido de titanio (E-171)

Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

Envase blíster:

2 años

Frasco de HDPE:

2 años.

Después de la apertura del envase, el medicamento debe ser utilizado en 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blister:

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Frascos de HDPE

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Mantener el envase herméticamente cerrado par protegerlo de la humedad.

Tras la primera apertura del frasco:

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el envase herméticamente cerrado par protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister pack (OPA/Al/PVC + Al foil): 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98 and 100 gastroresistant capsules, hard, in a box.

Frasco de HDPE, cierre de PP con desecante: 98 cápsulas duras gastrorresistente, y una cápsula desecante, en un envase. No ingiera la cápsula desecante que aparece en el envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de *envases*.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Administración a través de sonda gástrica

1. Abrir la cápsula y vaciar los pellets dentro de una jeringa apropiada y llene la jeringa con aproximadamente 25 ml de agua y aproximadamente 5 ml de aire.
Para algunas sondas, es necesaria una dispersión en 50 ml de agua para prevenir que los pellets obstruyan la sonda.
2. Agitar la jeringa inmediatamente para distribuir los gránulos uniformemente a través de la suspensión.
3. Sujetar la jeringa con la punta hacia arriba y compruebe que la punta no se ha obstruido.

4. Conectar la jeringa a la sonda mientras se mantiene la posición anterior.
5. Agitar la jeringa y colóquela con la punta hacia abajo. Inyectar inmediatamente 5 – 10 ml en el tubo. Invertir la jeringa después de la inyección y agitar (la jeringa debe mantenerse con la punta hacia arriba para evitar la obstrucción de la punta).
6. Girar la jeringa con la punta hacia abajo e inmediatamente inyecte otros 5 a 10 ml en el tubo. Repetir este procedimiento hasta que la jeringa esté vacía.
7. Llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repita el paso 5 si es necesario para arrastrar cualquier sedimento que quede en la jeringa. Para algunas sondas puede necesitarse 50 ml de agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm España, S.A.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª Planta, Alcobendas
28108- Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72902
72903

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

Noviembre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2017