

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Renantos 20 mg comprimidos gastrorresistentes

Esomeprazol Renantos 40 mg comprimidos gastrorresistentes

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 20 mg o 40 mg de esomeprazol (en forma de magnesio dihidrato).

Excipientes:

Esomeprazol Renantos 20 mg contiene 3,796 mg de manitol y 12,394 mg de sacarosa.

Esomeprazol Renantos 40 mg contiene 7,591 mg de manitol y 24,788 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente

20 mg: comprimidos recubiertos con película de forma oval y color rosa, con unas dimensiones medias de 14,0 mm x 7,0 mm.

40 mg: comprimidos recubiertos con película de forma oval y color rosa, con unas dimensiones medias de 17,6 mm x 8,8 mm.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Renantos comprimidos gastrorresistentes está indicado para:

Adultos

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
- control a largo plazo de los pacientes con esofagitis curada a fin de prevenir recidivas
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con pautas terapéuticas antibacterianas adecuadas para la erradicación del *Helicobacter pylori* y

- la curación del *Helicobacter pylori* asociado a úlcera duodenal y
- la prevención de la recidiva de las úlceras pépticas en los pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

Pacientes que necesitan terapia continuada con AINE

Curación de las úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE.

Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINE en los pacientes de riesgo.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía IV del resangrado de úlceras pépticas.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

Adolescentes a partir de 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
- control a largo plazo de los pacientes con esofagitis curada a fin de prevenir recidivas
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con antibióticos para el tratamiento de las úlceras duodenales causadas por *Helicobacter pylori*.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir 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 recomiendan 4 semanas adicionales de tratamiento para los pacientes en los que la esofagitis no se ha curado o tienen síntomas persistentes.
- control a largo plazo de los pacientes con esofagitis curada a fin de prevenir recidivas
20 mg una vez al día.
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
20 mg una vez al día en los pacientes sin esofagitis. Si no se logra el control de los síntomas al cabo de 4 semanas, debe realizarse una investigación más profunda al paciente. Una vez resueltos los síntomas, el control sintomático ulterior puede lograrse con una dosis única diaria de 20 mg. En los adultos puede utilizarse una pauta a demanda tomando 20 mg una vez al día cuando el paciente lo necesite. En los pacientes tratados con AINE que presentan riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda el control sintomático ulterior con una pauta a demanda.

Adultos

En combinación con pautas terapéuticas antibacterianas adecuadas para la erradicación del *Helicobacter pylori* y

- la curación del *Helicobacter pylori* asociado a úlcera duodenal y
- la prevención de la recidiva de las úlceras pépticas en los pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

20 mg de Esomeprazol Renantos con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos ellos dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que necesitan terapia continuada con AINE

Curación de las úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE:

La dosis normal es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.

Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINE en los pacientes de riesgo: 20 mg una vez al día.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía IV del resangrado de úlceras pépticas.

40 mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención inducida por vía IV del resangrado de úlceras pépticas.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

La pauta posológica inicial recomendada es Esomeprazol Renantos 40 mg dos veces al día. A continuación, se debe ajustar la dosis de forma individualizada y proseguir con el tratamiento durante tanto tiempo como esté clínicamente indicado. De acuerdo con los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes pueden controlarse con dosis diarias de 80 a 160 mg de esomeprazol. Si la dosis diaria supera los 80 mg, debe dividirse y administrarse dos veces al día.

Adolescentes a partir de 12 años

Tratamiento de las úlceras duodenales causadas por *Helicobacter pylori*

A la hora de seleccionar una terapia combinada adecuada, es preciso tener en cuenta las directrices oficiales nacionales, regionales y locales con respecto a las resistencias bacterianas, la duración del tratamiento (generalmente 7 días, pero a veces hasta 14 días) y el uso apropiado de los fármacos antibacterianos. El tratamiento debe supervisarlo un especialista.

La recomendación posológica es la siguiente:

Peso	Posología
30 - 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esomeprazol Renantos 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal en administración conjunta dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esomeprazol Renantos 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg en administración conjunta dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 12 años

Esomeprazol Renantos no debe usarse en niños menores de 12 años porque no hay datos disponibles.

Deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro de la función renal. Debido a la escasa experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave, estos deben tratarse con precaución (ver sección 5.2).

Deterioro de la función hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve a moderado de la función hepática. En los pacientes con deterioro grave de la función hepática, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg de Esomeprazol Renantos (ver sección 5.2).

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros acompañados de un líquido. No deben masticarse ni machacarse.

En los pacientes con dificultad para tragar, los comprimidos también pueden dispersarse en medio vaso de agua no carbonatada. No deben emplearse otros líquidos, ya que la cubierta entérica podría disolverse. Remover hasta que los comprimidos se disgreguen y beber el líquido con los gránulos inmediatamente o en un plazo máximo de 30 minutos. Llenar el vaso con agua hasta la mitad, enjuagar y beber ese medio vaso de agua. Los gránulos no deben masticarse ni machacarse.

En los pacientes que no pueden tragar, los comprimidos pueden dispersarse en agua no carbonatada y administrarse a través de una sonda gástrica. Es importante comprobar minuciosamente la idoneidad de la jeringa y la sonda seleccionadas.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes.

El esomeprazol no debe usarse concomitantemente con el nelfinavir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.ej., pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospeche o se conozca la existencia de una úlcera gástrica, debe descartarse un tumor maligno, ya que el tratamiento con Esomeprazol Renantos puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (especialmente los tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia periódica.

Los pacientes en tratamiento a demanda deben recibir instrucciones para contactar a su médico si cambia la naturaleza de sus síntomas. Cuando se prescriba esomeprazol en terapia a demanda, deben tenerse en cuenta las implicaciones en cuanto a interacciones con otros productos farmacéuticos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol (ver sección 4.5).

Cuando se prescriba esomeprazol para la erradicación del *Helicobacter pylori*, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones medicamentosas de todos los componentes de la triple terapia. La claritromicina es un potente inhibidor de la enzima CYP3A4, por lo que sus contraindicaciones e interacciones deben tenerse en cuenta cuando se use la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos metabolizados por CYP3A4, como la cisaprida.

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

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede generar un riesgo ligeramente aumentado de infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter* (ver sección 5.1).

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica, además de aumentar la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; la dosis de esomeprazol no debe superar los 20 mg.

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

El esomeprazol es un inhibidor de la enzima CYP2C19. Cuando se inicie o finalice el tratamiento con esomeprazol, es necesario tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan interacciones con los

fármacos metabolizados por CYP2C19. Se ha observado una interacción entre el clopidogrel y el omeprazol (ver sección 4.5). La importancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, debe evitarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Un nivel aumentado de CgA puede interferir con las pruebas complementarias para los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol debe interrumpirse temporalmente durante al menos cinco días antes de la medición de la CgA.

Riesgo de fractura

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan a dosis elevadas y de manera prolongada (>1 año), pueden aumentar levemente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, predominantemente en las personas de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo total de fractura en un 10-40 %. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberán recibir atención según las pautas clínicas actuales y deberán tomar cantidades adecuadas de vitamina D y calcio.

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 Renantos. 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.

Hipomagnesemia

Se ha comunicado hipomagnesemia grave en los pacientes tratados con IBP como rabeprazol/esomeprazol durante al menos tres meses, en la mayoría de los casos durante un año. Pueden producirse manifestaciones graves de hipomagnesemia, como fatiga, tetania, delirios, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero su comienzo puede ser insidioso y pasar desapercibido. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró tras la sustitución del magnesio y la interrupción del IBP.

En los pacientes que se espera que vayan a recibir un tratamiento prolongado o que tomen IBP con digoxina o fármacos que puedan provocar hipomagnesemia (p.ej., diuréticos), el profesional sanitario debe considerar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante éste.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos del esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Medicamentos con absorción dependiente del pH

La reducción de la acidez intragástrica durante el tratamiento con esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de los principios activos cuyo mecanismo de absorción se vea influido por la acidez gástrica. Al igual que ocurre con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de ketoconazol y de itraconazol puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de diez sujetos). Raramente se han comunicado casos de toxicidad digitalica. No obstante, debe obrarse con precaución cuando se administre esomeprazol en dosis altas a pacientes ancianos. En estos casos debe reforzarse la monitorización terapéutica de la digoxina.

Se han comunicado interacciones del omeprazol con algunos inhibidores de la proteasa.

La importancia clínica y los mecanismos subyacentes a estas interacciones comunicadas no siempre se conocen. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede modificar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son a través de la inhibición de la enzima CYP2C19. En el caso del atazanavir y el nelfinavir, se han comunicado concentraciones séricas disminuidas cuando se usaron junto con omeprazol y no se recomienda su administración concomitante. La administración conjunta de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos generó una notable reducción de la exposición al atazanavir (con una disminución de aproximadamente el 75% en el AUC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó la repercusión del omeprazol sobre la exposición a dicho fármaco. La administración conjunta de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos generó una disminución de la exposición al atazanavir de aproximadamente el 30% 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 conjunta de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo las AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ medias del nelfinavir en un 36-39% y las AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ medias del metabolito farmacológicamente activo M8 disminuyeron en un 75-92%. En el caso del saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado concentraciones séricas aumentadas (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 produjo efectos sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y al amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no produjo efectos sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no produjo efectos sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a la similitud entre los efectos farmacodinámicos y las propiedades farmacocinéticas del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Principios activos metabolizados por la enzima CYP2C19

El esomeprazol produce una inhibición de CYP2C19, su principal enzima de metabolización. Por lo tanto, cuando el esomeprazol se combina con principios activos metabolizados por CYP2C19, como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., las concentraciones plasmáticas de estos principios activos pueden aumentar y es posible que se necesite reducir su dosis. Esto debe tenerse en cuenta especialmente cuando se prescriba esomeprazol para una terapia a demanda. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol generó una reducción del 45% en la depuración del sustrato de CYP2C19 diazepam. La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol generó un aumento de las concentraciones plasmáticas mínimas de fenitoína del 13% en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se introduzca o retire un tratamiento con esomeprazol. El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC $_{\tau}$ del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y un 41%, respectivamente.

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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69%, respectivamente.

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina en un ensayo clínico mostró que los tiempos de coagulación se encontraban dentro del intervalo aceptado. No obstante, tras la comercialización del fármaco se han comunicado algunos casos aislados de elevación del INR de importancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitorizar a los pacientes en tratamiento con warfarina u otros derivados cumarínicos cuando se inicie y se finalice un tratamiento concomitante con esomeprazol.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol generó un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% en la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), pero no se produjo un aumento significativo de las

concentraciones plasmáticas máximas de la cisaprida. La ligera prolongación del intervalo QTc observada tras la administración de cisaprida sola no se vio incrementada cuando la cisaprida se administró en combinación con esomeprazol (ver también la sección 4.4).

Se ha demostrado que el esomeprazol no produce efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la amoxicilina y la quinidina.

En los estudios en los que se evaluó la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se identificó ninguna interacción farmacocinética clínicamente importante durante los ensayos a corto plazo.

En un estudio clínico de cruzamiento, se administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 46% (día 1) y en un 42% (día 5) cuando el clopidogrel y el omeprazol se administraron conjuntamente. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IAP) disminuyó en un 47% (24 horas) y en un 30% (día 5) cuando el clopidogrel y el omeprazol se administraron conjuntamente. En otro estudio se constató que la administración de clopidogrel y omeprazol a horas diferentes no prevenía su interacción, que probablemente se deba al efecto inhibitorio del omeprazol sobre la enzima CYP2C19. Se han comunicado datos discordantes, procedentes de estudios clínicos y observacionales, sobre las implicaciones clínicas de esta interacción FC/FD en cuanto a acontecimientos cardiovasculares importantes.

Mecanismo desconocido

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.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética del esomeprazol

El esomeprazol se metaboliza a través de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, la claritromicina (500 mg dos veces al día), generó un aumento al doble de la exposición (AUC) al esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede generar un aumento de más del doble de la exposición al esomeprazol. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentó el AUC del omeprazol en un 280%. En ninguna de estas situaciones se necesita habitualmente un ajuste de la dosis de esomeprazol. No obstante, debe plantearse un ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro grave de la función hepática y en caso de estar indicado un tratamiento a largo plazo.

Los fármacos con capacidad conocida para inducir a las enzimas CYP2C19, CYP3A4 o a ambas (como la rifampicina o el hipérico) pueden generar una disminución de las concentraciones séricas de esomeprazol al aumentar su metabolismo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos son insuficientes para Esomeprazol Renantos. Con la mezcla racémica, los datos de estudios epidemiológicos concernientes a un número mayor de embarazos expuestos sugieren que el fármaco no produce malformaciones ni efectos fetotóxicos. Los estudios en animales con esomeprazol no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de desarrollo fetoembrionario. Los estudios en animales con la mezcla racémica no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, parto o desarrollo posnatal. Debe obrarse con cautela cuando se prescriba el fármaco a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el esomeprazol se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, **Esomeprazol Renantos** no debe usarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos.

4.8 Reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos sobre esomeprazol y en el periodo postcomercialización se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas medicamentosas. No se constató que ninguna dependiese de la dosis. Las reacciones se clasifican en función de 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)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia, trombocitopenia

Muy raras: Agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad como, p.ej., fiebre, angioedema y reacción/choque anafilácticos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Edema periférico

Raras: Hiponatremia

no conocida: Hipomagnesemia (ver sección 4.4), hipomagnesemia grave que puede relacionarse con hipocalcemia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Raras: Agitación, confusión, depresión

Muy raras: Agresividad, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Mareo, parestesias, somnolencia

Raras: Alteraciones 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
Poco frecuentes:	Sequedad de boca
Raras:	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
No conocidas	Colitis microscópica

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas
Raras:	Hepatitis con o sin ictericia
Muy raras:	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con hepatopatía preexistente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:	Dermatitis, prurito, exantema, urticaria
Raras:	Alopecia, fotosensibilidad
Muy raras:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (NET)
No conocidas	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes:	Fractura de cadera, muñeca o columna (ver sección 4.4)
Raras:	Artralgias, mialgias
Muy raras:	Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy raras:	Nefritis intersticial
------------	-----------------------

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras:	Ginecomastia
------------	--------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras:	Malestar general, aumento de la sudoración
--------	--

4.9 Sobredosis

Existe una experiencia muy limitada hasta la fecha con sobredosis deliberadas. Los síntomas descritos en relación con la administración de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no generaron contratiempos. No se conoce ningún antídoto específico. El esomeprazol se fija en una alta proporción a las proteínas plasmáticas, por lo que no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas de apoyo generales.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la bomba de protones
Código ATC: A02BC05

El esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción ácida gástrica a través de un mecanismo de acción específicamente dirigido. Es un inhibidor específico de la bomba ácida de la célula parietal. Los isómeros R y S del omeprazol presentan una actividad farmacodinámica similar.

Lugar y mecanismo de acción

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

Efecto sobre la secreción ácida gástrica

Tras la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el inicio del efecto tiene lugar en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la producción ácida máxima media tras la estimulación con pentagastrina se reduce en un 90% cuando se mide el día cinco 6-7 horas después de la administración.

Tras cinco días de administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico superior a 4 se mantuvo durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, a lo largo de un periodo de 24 horas en pacientes con ERGE sintomática. Para el esomeprazol en dosis de 20 mg, los porcentajes de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico superior a 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fueron del 76%, el 54% y el 24%, respectivamente. Los porcentajes correspondientes para el esomeprazol en dosis de 40 mg fueron del 97%, el 92% y el 56%.

Al usar el AUC como parámetro indirecto para las concentraciones plasmáticas, se constató una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida

La curación de la esofagitis por reflujo con esomeprazol en dosis de 40 mg ocurre en aproximadamente el 78% de los pacientes al cabo de cuatro semanas y el 93% al cabo de ocho semanas.

Una semana de tratamiento con esomeprazol 20 mg dos veces al día y antibióticos apropiados da lugar a una erradicación exitosa del *H. pylori* en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Tras el tratamiento de erradicación durante una semana no se necesita monoterapia ulterior con medicamentos antiseoretos para la curación eficaz de la úlcera y la resolución de los síntomas en las úlceras duodenales sin complicaciones.

En un estudio clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, se aleatorizó a pacientes con sangrado por úlcera péptica confirmado mediante endoscopia y caracterizado como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10%, respectivamente), a recibir esomeprazol solución para perfusión (n=375) o placebo (n=389). Tras la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron o bien 80 mg de esomeprazol en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos, seguida de una perfusión continua de 8 mg por hora, o bien placebo durante 72 horas. Tras el periodo inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron 40 mg de esomeprazol por vía oral en régimen abierto durante 27 días para supresión ácida. La aparición de resangrado en el plazo de 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con esomeprazol frente a un 10,3% en el grupo placebo. A los 30 días del tratamiento, la aparición de resangrado en los grupos tratados con esomeprazol y con placebo fue del 7,7% frente al 13,6%.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

Durante el tratamiento con fármacos antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la reducción de la secreción ácida. La cromogranina A (CgA) también aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica.

Se ha observado un número aumentado de células similares a las enterocromafines en algunos pacientes durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, posiblemente relacionado con el aumento de las concentraciones séricas de gastrina.

Durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos antiseoretos, se ha comunicado la aparición de quistes glandulares gástricos con una frecuencia algo aumentada. 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 debida a cualquier mecanismo, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, genera un aumento de los recuentos gástricos de las bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede generar un riesgo ligeramente aumentado de infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

En dos estudios con ranitidina como agente de comparación activo, el esomeprazol mostró un mejor efecto curativo de las úlceras gástricas en los pacientes tratados con AINE, incluidos los selectivos para la COX-2.

En dos estudios con placebo como agente de comparación, el esomeprazol mostró un mejor efecto preventivo de las úlceras gástricas y duodenales en los pacientes tratados con AINE (de edad >60 y/o con úlcera previa), incluidos los selectivos para la COX-2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

El esomeprazol es lábil a los ácidos y se administra por vía oral en forma de granulado con cubierta entérica. La conversión *in vivo* al isómero R es insignificante. La absorción del esomeprazol es rápida, con concentraciones plasmáticas máximas al cabo de aproximadamente 1-2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta al 89% tras la administración repetida una vez al día. Para el esomeprazol en dosis de 20 mg, los valores correspondientes son del 50% y el 68%, respectivamente. El volumen aparente de distribución en el estado estable en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. El esomeprazol se fija a proteínas plasmáticas es un 97%.

La ingesta de alimentos retrasa y reduce la absorción del esomeprazol, aunque esto no influye significativamente en su efecto sobre la acidez intragástrica.

Metabolismo y excreción

El esomeprazol se metaboliza completamente a través del sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende de la enzima polimórfica CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilo y desmetilo del esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de esomeprazol, su principal metabolito en el plasma.

Los siguientes parámetros reflejan principalmente la farmacocinética en personas con una enzima CYP2C19 funcional, es decir, en metabolizadores eficientes.

La depuración plasmática total es de aproximadamente 17 l/h tras una dosis única y de alrededor de 9 l/h tras la administración repetida. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 1,3 horas tras la dosificación repetida una vez al día. La farmacocinética del esomeprazol se ha estudiado en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y genera un incremento más que proporcional a la dosis en el AUC tras la administración repetida. Esta dependencia con respecto al tiempo y a la dosis se debe a una reducción del metabolismo de primer paso y de la depuración sistémica, probablemente causada por una inhibición de la enzima CYP2C19 por parte del esomeprazol, su metabolito sulfona o ambos. El esomeprazol se elimina completamente del plasma entre las dosis, sin tendencia a acumularse durante su administración en dosis única diaria.

Los principales metabolitos del esomeprazol carecen de efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de la dosis oral de omeprazol se excreta en forma de metabolitos por la orina; el resto lo hace con las heces. En la orina se encuentra menos del 1% del fármaco parental.

Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente el 2,9±1,5% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y reciben el nombre de metabolizadores deficientes. En estas personas, es probable que el metabolismo del esomeprazol tenga lugar principalmente a través de su catálisis por parte de la enzima CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% más alta en los metabolizadores deficientes que en las personas con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores eficientes). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en alrededor del 60%. Estos hallazgos carecen de implicaciones para la posología del esomeprazol.

El metabolismo del esomeprazol no presenta cambios significativos en los ancianos (71-80 años de edad).

Tras una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 30% más alta en las mujeres que en los hombres. No se observan diferencias por sexos tras la administración repetida en dosis única diaria. Estos hallazgos carecen de implicaciones para la posología del esomeprazol.

Deterioro de la función orgánica

El metabolismo del esomeprazol en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede estar alterado. La tasa metabólica se encuentra reducida en los pacientes con disfunción hepática grave, lo que da lugar a un aumento al doble del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg en los pacientes con disfunción grave. El esomeprazol y sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración en dosis única diaria.

No se han realizado estudios en pacientes con disminución de la función renal. Dado que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto parental, no es de esperar que el metabolismo del esomeprazol sufra cambios en los pacientes con deterioro de la función renal.

Población pediátrica

Adolescentes de 12-18 años:

Tras la administración repetida de dosis de 20 mg y de 40 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco ($t_{m\acute{a}x}$) en adolescentes de 12 a 18 años fueron similares a los observados en los adultos para ambas dosis de esomeprazol.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios puente preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de carcinogenicidad en ratas con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de las células similares a las enterocromafines y carcinoides. Estos efectos gástricos en las ratas son consecuencia de la hipergastrinemia pronunciada y sostenida secundaria a la producción disminuida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo con inhibidores de la secreción ácida gástrica en las ratas.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Monoestearato de glicerilo
Hipromelosa

Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Manitol (E421)
Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo
Celulosa
Parafina dura
Macrogol 4000
Polisorbato 80
Povidona
Estearil fumarato de sodio
Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz)
Talco
Dióxido de titanio (E 171)
Trietilcitrate

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Alu/Alu.

Tamaños de envases 20 mg: 7, 14, 28, 56 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envases 40 mg: 7, 14 o 28 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación (si corresponde)

Administración por sonda gástrica

1. Introduzca el comprimido en una jeringa adecuada y llénela con aproximadamente 25 ml de agua y alrededor de 5 ml de aire. En algunas sondas es necesaria la dispersión en 50 ml de agua a fin de prevenir que los gránulos obturen la sonda.
2. Agite inmediatamente la jeringa durante aproximadamente 5 minutos para dispersar el comprimido.
3. Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba y compruebe que ésta no se haya obturado.
4. Acople la jeringa a la sonda mientras mantiene la posición descrita en el punto anterior.
5. Agite la jeringa y colóquela con la punta hacia abajo. Inyecte inmediatamente 5-10 ml en la sonda. Invierta la jeringa tras la inyección y agítela (la jeringa debe sostenerse con la punta hacia arriba para evitar la obturación de ésta).
6. Gire la jeringa con la punta hacia abajo e inyecte inmediatamente otros 5-10 ml en la sonda. Repita este procedimiento hasta que la jeringa quede vacía.
7. Llene la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repita el paso 5, si es necesario, para enjuagar cualquier sedimento que haya podido quedar en la jeringa. En algunas sondas se necesitan 50 ml de agua.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Renantos Pharmavertriebsgesellschaft mbH
Beethovenstraße 10
89340 Leipheim
Alemania

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Setiembre 2015