

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Alter 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes
Esomeprazol Alter 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esomeprazol Alter 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes

Cada cápsula gastrorresistente dura contiene 22,25 mg de trihidrato de esomeprazol magnésico, equivalente a 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol Alter 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes

Cada cápsula gastrorresistente dura contiene 44,5 mg de trihidrato de esomeprazol magnésico, equivalente a 40 mg de esomeprazol.

Excipientes con efecto conocido

Esomeprazol Alter cápsulas duras gastrorresistentes de 20 mg

Cada cápsula gastrorresistente dura contiene 14 mg de sacarosa.

Esomeprazol Alter cápsulas duras gastrorresistentes de 40 mg

Cada cápsula gastrorresistente dura contiene 28 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula gastrorresistente dura

Esomeprazol Alter cápsulas duras gastrorresistentes de 20 mg

Cápsulas de tamaño 3 (longitud: aprox. 15 mm) con tapa y cuerpo rosa, rellenas de gránulos gastrorresistentes de color blanquecino a crema oscuro.

Esomeprazol Alter cápsulas duras gastrorresistentes de 40 mg

Cápsulas de tamaño 2 (longitud: aprox. 17 mm) con tapa y cuerpo blanco, rellenas de gránulos gastrorresistentes de color blanquecino a crema oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Alter está indicado en adultos para:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

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

En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados para la erradicación de *Helicobacter pylori* y

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- Prevención de las recidivas de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

Pacientes que requieren tratamiento continuado con AINE

- Cicatrización de úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo

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

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

Esomeprazol Alter está indicado en adolescentes a partir de los 12 años para:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo

40 mg una vez al día durante 4 semanas.

Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes con esofagitis persistente o que presentan síntomas persistentes.

- Manejo a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir recidivas

20 mg una vez al día.

- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas después de 4 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento. Una vez resueltos los síntomas, se puede obtener el control posterior de los síntomas con 20 mg una vez al día. Se puede utilizar una pauta de 20 mg una vez al día a demanda, cuando sea necesario. En pacientes tratados con AINE con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda el control posterior de los síntomas con un régimen a demanda.

*En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados para la erradicación de *Helicobacter pylori* y*

- la cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y

- la prevención de la recidivas de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*:

20 mg de esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que requieren tratamiento continuado con AINE

- la cicatrización de úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE

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

- la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo

20 mg una vez al día.

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

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

La dosis inicial recomendada de Esomeprazol Alter es de 40 mg dos veces al día. Posteriormente, la dosis se debe ajustar individualmente y el tratamiento se debe continuar mientras esté clínicamente indicado. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes se pueden controlar con dosis de entre 80 y 160 mg de esomeprazol al día. En caso de tener que administrar más de 80 mg diarios, la dosis se debe dividir y administrar dos veces al día.

Población especial

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave, estos pacientes se deben tratar con precaución (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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 recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.

- Manejo a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir recidivas

20 mg una vez al día.

- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se logra el control de los síntomas después de 4 semanas, se debe realizar una evaluación más exhaustiva del paciente. Una vez resueltos los síntomas, se puede lograr el control posterior con 20 mg una vez al día.

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*

Al seleccionar la terapia combinada adecuada, se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales nacionales, regionales y locales con respecto a la resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (generalmente 7 días, pudiendo alargarse en ocasiones hasta 14 días) y el uso apropiado de antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

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

Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con la ayuda de líquido. No se deben masticar ni triturar. Si tiene dificultad para tragar, las cápsulas también se pueden abrir y mezclar los gránulos en medio vaso de agua sin gas. No se deben usar otros líquidos, ya que el recubrimiento entérico se podría disolver. Beba el líquido con los gránulos inmediatamente o en un plazo de 30 minutos. Enjuague el vaso con medio vaso de agua y bébalo. Los gránulos no se deben masticar ni triturar.

Para pacientes con dificultad para tragar, las cápsulas se pueden abrir, mezclar los gránulos con agua sin gas y administrarse mediante sonda gástrica. Es importante comprobar cuidadosamente la idoneidad de la jeringa y la sonda seleccionadas. Para consultar las instrucciones de preparación y administración, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Esomeprazol no se debe utilizar concomitantemente con nelfinavir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Utilización a largo plazo

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

Tratamiento a demanda

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

Erradicación de *Helicobacter pylori*

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

Infecciones gastrointestinales

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

Absorción de la vitamina B12

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

Hipomagnesemia

Se han notificado casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden tener lugar manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la 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 hipomagnesemia mejoró después de la suplementación con magnesio y la suspensión del tratamiento con el 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 (p. ej., diuréticos), el profesional sanitario debe valorar la medida de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Riesgo de fractura

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores reconocidos de riesgo. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fracturas entre un 10-40%. Parte de este aumento podría ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento de acuerdo a las guías clínicas en vigor y deben asegurar una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con esomeprazol. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, se debe considerar el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol (ver sección 4.5). La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol. Ver sección 4.5.

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

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.

Sacarosa

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; por lo tanto, está prácticamente exento de sodio.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

Inhibidores de la Proteasa

Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía la inhibición del CYP 2C19.

Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La 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, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$). 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, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir (ver sección 4.4) y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3).

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

Metotrexato

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

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 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 de 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 terapéutica de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

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

Diazepam

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

Fenitoína

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

Voriconazol

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la $C_{\max}$ y la AUC_{τ} del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa 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 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 el grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (esomeprazol + ácido acetil salicílico).

En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en relación a los acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

Amoxicilina y quinidina

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

Naproxeno o rofecoxib

Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se 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 un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, se debe considerar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

Medicamentos que inducen el CYP2C19 y/o CYP3A4

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

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Un número moderado de datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) indica que el esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Con la mezcla racémica de omeprazol,

los datos de estudios epidemiológicos sobre un mayor número de embarazos expuestos no indican efectos malformativos ni fetotóxicos. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el parto ni el desarrollo posnatal. Se recomienda precaución al prescribir esomeprazol a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si esomeprazol 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 (poco frecuentes) y visión borrosa (raras) (ver sección 4.8). Si los pacientes notan alguno de estos efectos no deben conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas son algunas de las reacciones adversas que han sido notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos (y también desde el uso post- comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para las diferentes formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes.

No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

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 fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy raras	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatremia
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipomagnesemia grave que puede tener correlación con hipocalcemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto

Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes	Sequedad de boca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con trastorno hepático previo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET) Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
	Frecuencia no conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)
	Raras	Artralgia, mialgia
	Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha, la experiencia con sobredosis deliberada es muy limitada. Los síntomas descritos con 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no presentaron complicaciones. No se conoce un antídoto específico. El esomeprazol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar medidas generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

Esomeprazol es una base débil, 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 el enzima H⁺K⁺-ATPasa (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

Efectos farmacodinámicos

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

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se 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 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 40 mg de esomeprazol se produce en aproximadamente el 78% de pacientes tras cuatro semanas, y en el 93% después de ocho semanas.

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

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

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

Durante el tratamiento con 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, tanto en niños como en adultos, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antisecretores, se ha comunicado la aparición de quistes glandulares gástricos con una frecuencia algo mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la marcada inhibición de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles.

La disminución de la acidez gástrica por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el número de bacterias gástricas habitualmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por *Clostridium difficile*.

Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios que emplearon ranitidina como comparador activo, esomeprazol mostró un mejor efecto en la cicatrización de las úlceras gástricas en pacientes tratados con 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 en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años) que recibían tratamiento a largo plazo con IBPs, el 61% de ellos desarrolló grados menores de hiperplasia de las células ECL sin significado clínico conocido, y sin desarrollo de gastritis atrófica o de tumores carcinoides.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos 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 equilibrio 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 hidroxil y desmetil de esomeprazol. La parte restante depende de otro isoformo específico, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

Eliminación

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

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

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

Linealidad/ No linealidad

Se ha estudiado la farmacocinética de esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y más acusado en el AUC que el proporcional a la dosis tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico causada probablemente por una inhibición del enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

Poblaciones especiales de pacientes

Metabolizadores lentos

Aproximadamente el 2,9±1,5% de la población carece de enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima 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 hepática 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 función renal disminuida. El riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, por lo que no se espera que el metabolismo de esomeprazol sufra cambios en pacientes con alteración de la función renal.

Pacientes de edad avanzada

El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos 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 del fármaco (t_{máx}) 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 repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero que sí se vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico, fueron las siguientes: Los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Esferas de azúcar (contienen sacarosa y almidón de maíz)

Hipromelosa (E464)

Talco (E533b)

Polisorbato 80 (E433)

Hidroxipropilcelulosa (E463) (sin sílice)

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) Dispersión al 30 % (contiene dodecilsulfato de sodio y polisorbato 80)

Citrato de trietilo (E1505)

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172 solo está presente en la formulación de 20 mg)

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Esomeprazol Alter 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes se presentan en blísteres de

- Blister compuesto de oPA/Alu/PVC/Alu con 14, 28 o 56 cápsulas, envasados en una caja impresa.

Esomeprazol Alter 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes se presentan en blísteres de

- Blister compuesto de oPA/aluminio/PVC/aluminio con 14, 28 o 56 cápsulas, envasados en una caja impresa.

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 por sonda gástrica (PUR y silicona) 8 French

1. Abra la cápsula y vacíe los pellets en una jeringa adecuada; llénela con aproximadamente 50 ml de agua.
2. Se recomienda utilizar tubos de PUR o silicona. No utilice tubos de PVC, ya que se ha observado que los pellets se adhieren a ellos, lo que provoca una mala recuperación de la dosis a la salida del tubo.
3. Agite inmediatamente la jeringa para distribuir uniformemente los pellets en la suspensión.
4. Sujete la jeringa con la punta hacia arriba y compruebe que no esté obstruida.
5. Conecte la jeringa al tubo manteniendo la posición anterior.
6. Agite la jeringa y colóquela con la punta hacia abajo. Inyecte inmediatamente de 5 a 10 ml en el tubo. Invierta la jeringa después de la inyección y agítela (la jeringa se debe sujetar con la punta hacia arriba para evitar que se obstruya).
7. Gire la jeringa con la punta hacia abajo e inyecte inmediatamente otros 5 a 10 ml en el tubo. Repita este procedimiento hasta vaciar la jeringa.
8. Llene la jeringa con 10 ml de agua y repita el paso 5 si es necesario para eliminar cualquier sedimento que quede en la jeringa. Para algunos tubos, se necesitan 50 ml de agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Alter, S.A.
C/Mateo Inurria, 30
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esomeprazol Alter 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes. 90.966

Esomeprazol Alter 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes. 90.965

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

Julio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2026