

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emanera 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 20 mg de esomeprazol (como esomeprazol magnésico dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

	Cápsulas duras gastrorresistentes, 20 mg
Sacarosa	28,46–32,56 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastrorresistentes.

El cuerpo y la tapa son de color rosa claro; las cápsulas contienen gránulos blancos o casi blancos. Tamaño de la cápsula: nº3.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

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

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

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

#### Poblaciones especiales

##### **Pacientes con disfunción renal**

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

##### **Pacientes con disfunción hepática**

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

##### **Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No se requiere ajuste de dosis en de edad avanzada.

### **Población pediátrica**

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

### Vía de administración

Las cápsulas deberán tragarse enteras con medio vaso de agua. Las cápsulas no deben masticarse ni triturarse.

Alternativamente, las cápsulas también pueden abrirse y dispersar los pellets en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento entérico. Beber el agua con los pellets inmediatamente después o en el plazo de 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben masticarse ni triturarse.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

Emanera no debe utilizarse de forma concomitante con nelfinavir (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes deben consultar al médico si:

- Tienen una pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con Emanera puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.
- Si se han sometido previamente una cirugía de úlcera gástrica o gastrointestinal.
- Si han estado en tratamiento continuado para la indigestión o acidez de más de 4 semanas.
- Si tienen ictericia o una enfermedad hepática grave.
- Tiene más de 55 años y presenta síntomas nuevos o que han cambiado recientemente.

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

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

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

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

### Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se

recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir.

No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.

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

Los pacientes no deben tomar otro inhibidor de la bomba de protones (IBP) o antagonistas H<sub>2</sub> concomitantemente.

#### Interferencia con pruebas analíticas

Interferencia con 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 Emanera se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA. (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

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

#### Reacciones adversas cutáneas severas (SCARs)

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

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

#### *Información importante sobre alguno de los excipientes*

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

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

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

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

### Inhibidores de las proteasas

Se ha notificado que 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  $C_{\text{min}}$ ). 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 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  $C_{\text{min}}$  medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC,  $C_{\text{máx}}$  y  $C_{\text{min}}$  medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3 y 4.4).

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, tomados vía oral, tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol.

En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada 10 sujetos). Rara vez se ha

notificado 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 medicamentos metabolizados por CYP2C19, tales como warfarina, diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y puede ser necesaria una reducción de dosis. En el caso de clopidogrel, un fármaco que se transforma en su metabolito activo a través de CYP2C19, las concentraciones plasmáticas del metabolito activo pueden disminuir.

#### Warfarina

En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. En tratamientos con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

#### Clopidogrel

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diaria) y esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en 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.

#### Fenitoína

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

#### Voriconazol

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y la AUC $\tau$  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  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

#### Cisaprida

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

#### Diazepam

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

#### Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

##### Amoxicilina y quinidina

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

##### Naproxeno o rofecoxib

Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

#### Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

##### Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4

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

##### Medicamentos que inducen el CYP2C19 y/o CYP3A4

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

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de fertilidad.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de esomeprazol sobre la capacidad de 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 medicamento. 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).

	Frecuente	Poco frecuente	Raras	Muy raras	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosis, pancitopenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacciones de hipersensibilidad ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		edema periférico	hiponatremia		Hipomagnesemia; hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		insomnio	Agitación confusión, depresión	Agresividad, alucinaciones	
<b>Trastornos de sistema nervioso</b>	cefalea	Mareos, parestesia, somnolencia	Alteración del gusto		
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		vértigo			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			broncoespasmo		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, estreñimiento,	Sequedad de boca	Estomatitis, candidiasis		Colitis microscópica

	diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)		gastrointestinal		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis con o sin ictericia	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con trastorno hepático previo	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Dermatitis, prurito, erupción, urticaria	Alopecia, fotosensibilidad	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Artralgia, mialgia	Debilidad muscular	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				Nefritis intersticial	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				ginecomastia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			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](http://www.notificaRAM.es)

## 4.9. Sobredosis

Hasta la fecha, existe una experiencia muy limitada con la ingestión de sobredosis de forma deliberada. Los síntomas descritos en conexión con 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no provocaron ninguna reacción.

No se conoce antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos, inhibidor de la bomba de protones, código ATC: A02BC05

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

#### Mecanismo de acción

Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe el enzima H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> - 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.

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 posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica.

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

#### Eficacia Clínica

Se ha demostrado que el esomeprazol 20 mg trata eficazmente la acidez frecuente en sujetos que reciben una dosis cada 24 horas durante 2 semanas. En dos estudios pivotales multicéntricos, aleatorios, doble ciego y controlados por placebo, 234 sujetos con un historial reciente de acidez frecuente fueron tratados con 20 mg de esomeprazol durante 4 semanas. Los síntomas asociados con el reflujo ácido (como la acidez y la regurgitación ácida) se evaluaron retrospectivamente durante un período de 24 horas. En ambos estudios, el esomeprazol 20 mg fue significativamente mejor comparado con el placebo para el criterio de valoración primario, la resolución completa de la acidez estomacal, definida como la ausencia de episodios de acidez estomacal durante los últimos 7 días previos a la visita final (33,9% - 41,6% vs. placebo 11,9 - 13,7%, ( $p<0,001$ ). El criterio de valoración secundario de la resolución completa de la acidez estomacal, definido como la ausencia de acidez estomacal en la tarjeta de registro del paciente durante 7 días consecutivos, fue estadísticamente significativo tanto en la semana 1 (10,0% - 15,2% vs. placebo 0,9% - 2,4%,  $p = 0,014$ ,  $p<0,001$ ) como en la semana 2 (25,2% - 35,7% vs. placebo 3,4% - 9,0%,  $p<0,001$ ).

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

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico. La conversión *in vivo* al isómero-R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose

niveles plasmáticos máximos aproximadamente tras 1-2 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% tras la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y del 68%, respectivamente. La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque esto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

### Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de 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 hidroxi 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 medicamento 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  $2,9 \pm 1,5\%$  de la población carece de enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

### Género

Tras una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo es aproximadamente un 30% mayor en mujeres que en varones. No se ha observado diferencia entre sexos tras la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de esomeprazol.

### Insuficiencia hepática

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada puede alterarse. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática grave, originando una duplicación

del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción grave. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

#### Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con 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 ( $\geq 65$ años)

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios preclínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Pellets en el interior de la cápsula:

Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz)

Povidona K30

Laurilsulfato sódico

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 6000

Macrogol 3000

Talco (E553b)

Carbonato de magnesio pesado

Polisorbato 80 (E433)

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

#### Tapa de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

*Envase blíster film OPA/Al/PE+DES/lámina Aluminio*

*Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.*

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

*Envase blíster film OPA/Al/PVC/lámina Aluminio*

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase blíster consistente en una lámina termoformada de OPA/Al/PE+lámina de DES y aluminio: 7 y 14 cápsulas duras gastrorresistentes, en una caja.

Envase blíster consistente en una lámina de OPA/Al/PVC/lámina aluminio: 7 y 14 cápsulas duras gastrorresistentes, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

72.699

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

Fecha de la primera autorización: 08/octubre/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2025

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