

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esomeprazol Teva 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esomeprazol Teva 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

Cada comprimido contiene: 20 mg de esomeprazol (como sal sódica).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente

Esomeprazol Teva 20 mg son comprimidos gastrorresistentes ovalados de color azul.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Esomeprazol Teva 20 mg está indicado para el tratamiento a corto plazo de los síntomas de reflujo (p. ej., ardor de estómago y regurgitación ácida) en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Adultos y adolescentes desde 12 años de edad**

La dosis recomendada es de 20 mg de esomeprazol (un comprimido) por día.

Puede ser necesario tomar los comprimidos 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

##### *Insuficiencia 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 severa, dichos pacientes deben ser tratados con precaución. (Ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con alteración hepática severa, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de esomeprazol. (Ver sección 5.2).

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

### Población pediátrica

No hay un uso relevante de este medicamento en la población pediátrica menor de 12 años en la indicación “Tratamiento a corto plazo de los síntomas del reflujo (por ejemplo, la acidez y la regurgitación ácida)

### Forma de administración

Los comprimidos deberán tragarse enteros con la ayuda de líquido. Los comprimidos no deben ser masticados ni triturados.

Para pacientes con dificultades para tragar, los comprimidos pueden también dispersarse en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento entérico. Remover hasta que los comprimidos se disgreguen y beber el líquido con los pellets inmediatamente 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 esomeprazol, a benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Esomeprazol 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 esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.
- Si se han sometido previamente a cirugía de úlcera gástrica o gastrointestinal.
- Si han estado en tratamiento continuado para la indigestión o 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 esomeprazol 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. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5). La importancia clínica de esta

interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Los pacientes no deben tomar otro inhibidor de la bomba de protones (IBP) o antagonistas  $H_2$  concomitantemente.

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

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

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

#### Excipientes

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

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

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

#### **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%. 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). 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 tacrolímus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrolímus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de 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 ertónilb 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 la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes de edad avanzada. Se reforzará la monitorización de la digoxina.

#### Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el 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  $C_{\text{máx}}$  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 (ver también sección 4.4).

### Warfarina

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

### Clopidogrel

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

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

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

### Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

#### *Amoxicilina y quinidina*

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

#### *Naproxeno 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 fármacos 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 $\tau$  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.

#### Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

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

#### Embarazo

Para Esomeprazol, los datos clínicos sobre embarazos expuestos son insuficientes. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal.

Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

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

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

#### Lactancia

Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche humana.

No se dispone de información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos /niños.

Esomeprazol no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

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 > 1/10; frecuentes > 1/100 a < 1/10; poco frecuentes > 1/1.000 a < 1/100; raras > 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
-------------------------------------	------------	------------------



<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy raras	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatremia
	Frecuencia desconocida	Hipomagnesemia (Ver advertencias y precauciones de empleo (4.4)), hipomagnesemia severa que puede tener que correlación con hipocalcaemia. 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	Mareo, 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 los enzimas hepáticos
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras:	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente
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, necrólisis epidérmica tóxica (NET)
	Frecuencia no conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	Poco frecuentes:	fractura de cadera, muñeca y 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

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
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: [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: Fármacos para alteraciones relacionados con la acidez, inhibidores de la bomba de protones  
Código ATC: A02B C05

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

#### 5.1.1 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  $H^+ K^+ ATPase$  (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

#### 5.1.2 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 surrogado 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. Treinta 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 fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. 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.

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

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.

#### 5.1.4 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.

### Metabolismo o 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  $2,9 \pm 1,5\%$  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 severa, originando una duplicación del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

#### *Insuficiencia renal*

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con función renal disminuida. El riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, por lo que no se espera que el metabolismo de esomeprazol sufra cambios en pacientes con alteración de la función renal.

#### *Pacientes de edad avanzada*

El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos ancianos (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 ( $t_{max}$ ) en sujetos de 12 a 18 años fueron similares a los obtenidos en adultos con ambas dosis de esomeprazol.

#### Absorción

#### Distribución

#### Metabolismo o Biotransformación

#### Eliminación

### **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 vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia para el uso clínico, fueron las siguientes: Los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica. .

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### *Núcleo del comprimido*

Esferas de celulosa microcristalina (celulosa microcristalina y agua)

Hipromelosa (E-464)

Talco (E-553b)

Dióxido de titanio (E-171)

Monoestearato de glicerol

Polisorbato 80

Copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato (1:1) dispersión al 30% (lauril sulfato sódico, polisorbato 80 y copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato)

Trietilcitrate (E-1505)

Macrogol

Celulosa microcristalina (E-460i)

Crospovidona (Tipo A)

Estearil fumarato sódico

#### *Recubrimiento del comprimido*

Opadry II Light Blue 85F30663 (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol, talco, laca de aluminio carmín índigo / azul FD&C #2 (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172))

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

#### *Blíster de Aluminio/Aluminio:*

30 meses

#### *Frasco:*

24 meses

Periodo de validez después de la primera apertura: 100 días

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

#### *Blíster de Aluminio/Aluminio*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

#### *Frasco*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

Blíster de Aluminio/Aluminio con 14, 28, 56 ó 100 (envase clínico) comprimidos gastrorresistentes.

Frasco de HDPE con 28 ó 100 (envase clínico) comprimidos gastrorresistentes.

*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.

*Administración a través de sonda gástrica*

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

Teva Pharma S.L.U.  
C/ Anabel Segura nº 11 Edificio Albatros B 1ª planta  
28108 Alcobendas – Madrid  
España

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

75066

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

Noviembre 2011

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

Septiembre 2025