



CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

GASFLUM

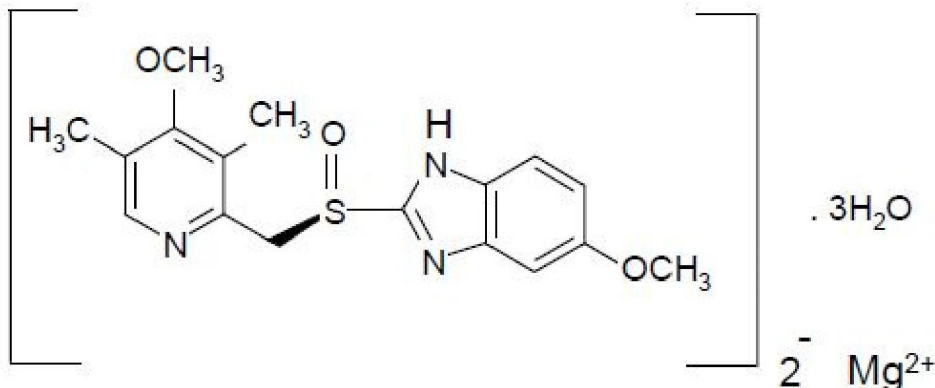
GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG

1. **DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Esomeprazol Gastro resistente comprimidos de 40 mg

2. **COMPOSICIÓN:**

Estructura química y nombre químico del principio activo:



**Nombre químico:** magnesio; 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridina-2-il) metilsulfenil] benzimidazol-1-idetrihidrato

**Afirmación de la etiqueta:**

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Esomeprazol Trihidrato de Magnesio BP  
Equivalente a Esomeprazol .....40 mg  
Excipientes. ....Q.S.  
Color: Rojo Óxido de hierro

3. **FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido con recubrimiento entérico


4. **DETALLES CLINICOS:**

4.1 **Indicaciones terapéuticas:**

Los comprimidos gastro resistentes de esomeprazol están indicados en adultos para:

**Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo erosivo.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GASFLUM</b>
	<b>GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG</b>

- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir la recaída.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

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

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.
- Prevención de la recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

**Pacientes que requieren tratamiento continuo con AINE.**

- Cicatrización de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a la terapia con AINE, en pacientes de riesgo.

**Tratamiento prolongado después de la prevención inducida por vía intravenosa de la resangración de úlceras pépticas Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison**

**Los comprimidos gastrorresistentes de esomeprazol están indicados en adolescentes a partir de los 12 años para: Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo erosivo.
  - Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir la recaída.
  - 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 Método de Administración:**

Posología

Adultos

**Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo erosivo 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 se ha curado o que tienen síntomas persistentes.

- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir la recaída 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 logrado el control de los síntomas después de 4 semanas, el paciente debe ser investigado más a fondo. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede lograr el control posterior de los síntomas utilizando 20 mg una vez al día. En adultos, se puede utilizar un régimen a demanda que tome 20 mg una vez al día, 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 mediante un régimen a demanda.



CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

GASFLUM

GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG

### **En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos apropiados para la erradicación de *Helicobacter pylori***

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.
- Prevención de la recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

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

### **Pacientes que requieren tratamiento continuo con AINE.**

- Cicatrización de úlceras gástricas asociadas a la terapia con AINE.

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

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

### **Tratamiento prolongado después de la prevención inducida por vía intravenosa de la resangrado de las úlceras pépticas.**

40 mg una vez al día durante 4 semanas después de la prevención inducida por vía intravenosa de la resangración de úlceras pépticas.

### **Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison**

La dosis inicial recomendada es de 40 mg de esomeprazol dos veces al día. A continuación, la dosis debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse durante el tiempo que esté clínicamente indicado. Sobre la base de datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes pueden controlarse con dosis entre 80 y 160 mg de esomeprazol al día. Con dosis superiores a 80 mg diarios, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día.

#### *Poblaciones Especiales*

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave, estos pacientes deben ser tratados con precaución.

##### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Para pacientes con insuficiencia hepática grave, no se debe exceder una dosis máxima de 20 mg de Esomeprazol Comprimido.

##### *Anciano*

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

##### *Población pediátrica*


Adolescentes a partir de los 12 años

### **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo erosivo

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 se ha curado o que tienen síntomas persistentes.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GASFLUM</b>
	<b>GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG</b>

- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir la recaída 20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha logrado el control de los síntomas después de 4 semanas, el paciente debe ser investigado más a fondo. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede lograr el control posterior de los síntomas utilizando 20 mg una vez al día.

### **Tratamiento de la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori.**

A la hora de seleccionar la terapia combinada adecuada, se deben tener en cuenta las directrices oficiales nacionales, regionales y locales relativas a la resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (comúnmente 7 días, pero a veces hasta 14 días), y el uso adecuado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La recomendación posológica es:

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

Niños menores de 12 años

Para la posología en pacientes de 1 a 11 años se hace referencia a la CCP de otras formas farmacéuticas, por ejemplo, sachet.

### *Forma de administración*

Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse. Para los pacientes que tienen dificultad para tragar, los comprimidos también se pueden dispersar en medio vaso de agua no carbonatada. No se debe utilizar ningún otro líquido, ya que el recubrimiento entérico puede disolverse. Revuelva hasta que las tabletas se desintegren y beba el líquido con los gránulos inmediatamente o dentro de los 30 minutos. Enjuaga el vaso con medio vaso de agua y bebe. Los gránulos no deben masticarse ni triturarse.


Para los pacientes que no pueden tragar, los comprimidos pueden dispersarse en agua no carbonatada y administrarse a través de una sonda gástrica. Es importante que se pruebe cuidadosamente la idoneidad de la jeringa y el tubo seleccionados.

### **4.3 Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes Esomeprazol no debe utilizarse concomitantemente con nelfinavir.

### **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En presencia de cualquier síntoma de alarma (p. ej., pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melaena) y cuando se

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GASFLUM</b>
	<b>GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG</b>

sospecha o está presente úlcera gástrica, se debe excluir la malignidad, ya que el tratamiento con Esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

#### *Uso a largo plazo*

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (especialmente los que han sido tratados durante más de un año) deben ser sometidos a una vigilancia regular.

#### *Tratamiento a demanda*

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento a demanda que se comuniquen con su médico si sus síntomas cambian de carácter.

#### *Erradicación de Helicobacter pylori*

Al prescribir esomeprazol para la erradicación de Helicobacter pylori, se deben considerar las posibles interacciones farmacológicas para todos los componentes de la terapia triple. La claritromicina es un potente inhibidor del CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de la claritromicina cuando se utiliza la terapia triple en pacientes que toman simultáneamente otros principios activos metabolizados a través del CYP3A4, como la cisaprida.

#### *Infecciones gastrointestinales*

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales como Salmonella y Campylobacter

#### *Absorción de vitamina B12*

El esomeprazol, como todos los medicamentos bloqueadores de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipo o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12 en el tratamiento a largo plazo.


#### *Hipomagnesemia*

Se ha notificado hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como el esomeprazol durante al menos tres meses y, en la mayoría de los casos, durante un año. Pueden aparecer manifestaciones graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero pueden comenzar de forma insidiosa y pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la reposición de magnesio y la interrupción del IBP.

Para los pacientes que se espera que estén en tratamiento prolongado o que tomen IBP con digoxina o fármacos que puedan causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar la posibilidad de medir los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

#### *Riesgo de fractura*

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan en dosis altas y durante períodos prolongados (>1 año), pueden aumentar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, predominantemente en personas mayores o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GASFLUM</b>
	<b>GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG</b>

el riesgo general de fractura entre un 10 y un 40%. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo con las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LEUC)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian con casos muy poco frecuentes de LEC. Si se producen lesiones, especialmente en las zonas de la piel expuestas al sol, y si se acompañan de artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato y el profesional de la salud debe considerar la posibilidad de suspender los comprimidos gastro resistentes con esomeprazol. La leucemia mieloide crónica después del tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de leucemia mieloide crónica con otros inhibidores de la bomba de protones.

#### *Combinación con otros medicamentos*

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir. Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda un seguimiento clínico estrecho en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; No se debe exceder el esomeprazol 20 mg.

El esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones con fármacos metabolizados a través de CYP2C19. Se observa una interacción entre clopidogrel y esomeprazol. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como medida de precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel. Al prescribir esomeprazol para el tratamiento a demanda, se deben considerar las implicaciones para las interacciones con otros productos farmacéuticos, debido a las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol.

#### *Sacarosa*

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

#### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente «exento de sodio».

#### *Interferencia con las pruebas de laboratorio*

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol debe suspenderse durante al menos cinco días antes de las mediciones de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no han vuelto al rango de referencia después de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después del cese del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

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

Efectos del esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

### *Inhibidores de la proteasa*

Se ha informado que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No siempre se conoce la importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones reportadas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son a través de la inhibición del CYP 2C19.

En el caso de atazanavir y nelfinavir, se ha notificado una disminución de los niveles séricos cuando se administra junto con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. La administración conjunta de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio lugar a una reducción sustancial de la exposición a atazanavir (disminución de aproximadamente el 75% del AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub>). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La administración conjunta de omeprazol (20 mg cada día) con 400 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio lugar a una disminución de aproximadamente el 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con 300 mg de atazanavir/100 mg.

Ritonavir QD sin 20 mg de omeprazol QD. La administración conjunta de omeprazol (40 mg cada día) redujo el AUC, C<sub>máx</sub> y C<sub>min</sub> medios de nelfinavir en un 36-39 % y el AUC medio, C<sub>máx</sub> y C<sub>min</sub> para el metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92 %. Debido a los efectos farmacodinámicos y las propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con esomeprazol y atazanavir y está contraindicada la administración concomitante con esomeprazol y nelfinavir.

En el caso de saquinavir (con ritonavir concomitante), se ha notificado un aumento de los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg cada día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol qd no tuvo ningún efecto sobre la exposición a darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con 20 mg de esomeprazol qd no tuvo ningún efecto sobre la exposición a amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con 40 mg de omeprazol qd no tuvo ningún efecto sobre la exposición a lopinavir (con ritonavir concomitante).

### *Metotrexato*

Cuando se administra junto con IBP, se ha informado que los niveles de metotrexato aumentan en algunos pacientes. En la administración de dosis altas de metotrexato, puede ser necesario considerar la retirada temporal del esomeprazol.

### *Tacrolimus*

Se ha informado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus. Se debe realizar una monitorización reforzada de las concentraciones de tacrolimus, así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario.

### *Medicamentos con absorción dependiente del pH*





**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBP puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción dependiente del pH gástrico. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada diez sujetos). Rara vez se ha informado de toxicidad por digoxina. Sin embargo, se debe tener precaución cuando el esomeprazol se administra en dosis altas en pacientes de edad avanzada. A continuación, debe reforzarse la monitorización terapéutica de la digoxina.

#### *Medicamentos metabolizados por CYP2C19*

El esomeprazol inhibe el CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del esomeprazol. Por lo tanto, cuando el esomeprazol se combina con otros medicamentos metabolizados por CYP2C19, como el diazepam, el citalopram, la Imipramina, la clomipramina, la fenitoína, etc., las concentraciones plasmáticas de estos principios activos pueden aumentar y puede ser necesaria una reducción de la dosis. Esto debe tenerse en cuenta especialmente cuando se prescribe esomeprazol para la terapia a demanda.

#### *Diazepam*

La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol con diazepam dio lugar a una disminución del 45% en el aclaramiento del sustrato CYP2C19 diazepam.

#### *Fenitoína*

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol y fenitoína dio lugar a un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se introduce o se retira el tratamiento con esomeprazol.

#### *Voriconazol*

El omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de voriconazol (un sustrato CYP2C19) en un 15% y un 41%, respectivamente.

#### *Cilostazol*

Tanto el omeprazol como el esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC del cilostazol en un 18% y un 26% respectivamente, y de uno de sus metabolitos activos en un 29% y un 69% respectivamente.

#### *Cisaprida*

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol dio lugar a un aumento del 32% en el AUC y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>), pero no en un aumento significativo de los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado después de la administración de cisaprida sola no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol.

#### *Warfarina*





**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina en un ensayo clínico mostró que los tiempos de coagulación estaban dentro del rango aceptado. Sin embargo, después de la comercialización, se han notificado algunos casos aislados de INR elevado de importancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda la monitorización al iniciar y finalizar el tratamiento concomitante con esomeprazol durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina.

#### *Clopidogrel*

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han demostrado una interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (DP) entre el clopidogrel (dosis de carga de 300 mg/dosis de mantenimiento diaria de 75 mg) y el esomeprazol (40 mg p.o. diarios), lo que resulta en una disminución de la exposición al metabolito activo del clopidogrel en un promedio del 40% y resulta en una disminución de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación de dosis fija de esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg en comparación con clopidogrel solo, en un estudio en sujetos sanos hubo una disminución de la exposición en casi un 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en estos sujetos fueron los mismos en los grupos clopidogrel y clopidogrel + los grupos combinados (esomeprazol + AAS).

Se han reportado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de una interacción PK/PD del esomeprazol en términos de eventos cardiovasculares mayores, tanto en estudios observacionales como clínicos. Como medida de precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de clopidogrel.

#### *Se investigaron medicamentos sin interacción clínicamente relevante:*

Amoxicilina y quinidina.

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

#### *Naproxen or rofecoxib*

Los estudios que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no identificaron ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante los estudios a corto plazo.

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

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

El esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor del CYP3A4, claritromicina (500 mg diarios), dio lugar a una duplicación del AUC a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede dar lugar a la duplicación del AUC de esomeprazol. El CYP2C19 y el inhibidor del CYP3A4 voriconazol aumentaron el AUC de omeprazol en un 280%. No se requiere regularmente un ajuste de la dosis de esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, se debe considerar el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado el tratamiento a largo plazo.



CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

GASFLUM

GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG

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

Los fármacos que se sabe que inducen CYP2C19, el CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden provocar una disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar el metabolismo del esomeprazol.

#### *Población pediátrica*

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

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

##### Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos con Esomeprazol gastro-resistente comprimidos son insuficientes. Con la mezcla racémica, omeprazol, los datos de un mayor número de embarazos expuestos a partir de estudios epidemiológicos indican que no hay efectos mal formativos ni tóxicos para el feto. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, el parto o el desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al recetar a mujeres embarazadas.

Una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300 y 1000 resultados del embarazo) indica que no hay toxicidad mal formativa o feto/neonatal del esomeprazol.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción.

##### Lactancia materna

Se desconoce si el esomeprazol se excreta en la leche materna humana. No hay información suficiente sobre los efectos del esomeprazol en recién nacidos/lactantes. El esomeprazol no debe usarse durante la lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios en animales con la mezcla racémica omeprazol, administrada por vía oral, no indican efectos con respecto a la fertilidad.

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

El esomeprazol tiene una influencia menor en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (poco frecuentes). Si los pacientes afectados no deben conducir ni utilizar máquinas.

#### **4.8 Efectos indeseables**

##### *Resumen del perfil de seguridad*

La cefalea, el dolor abdominal, la diarrea y las náuseas se encuentran entre las reacciones adversas que se han notificado con mayor frecuencia en los ensayos clínicos



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

(y también por el uso posterior a la comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para diferentes formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

*Lista tabulada de reacciones adversas*

En el programa de ensayos clínicos de esomeprazol y post comercialización se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas a medicamentos. No se encontró que ninguno estuviera relacionado con la dosis. Las reacciones se clasifican según la frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raros: leucopenia, trombocitopenia.

Muy raras: Agranulocitosis, pancitopenia.

**Trastornos del sistema inmunitario**

Raras: reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico.

**Trastornos metabólicos y nutricionales**

Poco frecuentes: Edema periférico.

Raras: hiponatratría.

Frecuencia no conocida: Hipomagnesemia; La hipomagnesemia grave puede correlacionarse con hipocalcemia. La hipomagnesemia también puede asociarse con hipopotasemia.

**Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes: Insomnio.

Raras: Agitación, confusión, depresión. Muy raras: Agresión, alucinaciones.

**Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Dolor de cabeza.

Poco frecuentes: mareos, parestesia, somnolencia.

Raros: Alteración del gusto.

**Trastornos oculares**

Raras: Visión borrosa.

**Trastornos del oído y del laberinto**


Poco frecuentes: Vértigo.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Raros: Broncoespasmo.

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencias, náuseas/vómitos, pólipos de la glándula fúndica (benignos).

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GASFLUM</b>
	<b>GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG</b>

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 enfermedad hepática preexistente.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis, prurito, erupción cutánea, urticaria.  
 Raras: Alopecia, fotosensibilidad.  
 Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET). Frecuencia no conocida: Lupus eritematoso cutáneo subagudo

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral  
 Raras: artralgia, mialgia.  
 Muy raras: Debilidad muscular. Trastornos renales y urinarios  
 Muy raras: nefritis intersticial; En algunos pacientes se ha reportado insuficiencia renal de forma concomitante.

#### Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Muy raras: Ginecomastia.

#### Trastornos generales y afecciones del lugar de administración

Raros: malestar general, aumento de la sudoración.

### 4.9 **Sobredosis**

Hasta la fecha, la experiencia con sobredosis deliberada es muy limitada. Los síntomas descritos en relación con 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis únicas de 80 mg de esomeprazol transcurrieron sin complicaciones. No se conoce un antídoto específico. El esomeprazol se une ampliamente a 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 apoyo.

## 5. **Propiedades farmacológicas:**

### 5.1 **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para trastornos relacionados con la acidez, inhibidores de la bomba de protones, Código ATC: A02B C05

El esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Tanto el isómero R como el isómero S del omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

### Mecanismo de acción

El esomeprazol es una base débil y se concentra y se convierte en la forma activa en el ambiente altamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, la bomba de ácido e inhibe la secreción ácida basal y estimulada.

### Efectos farmacodinámicos

Después de la administración oral de esomeprazol 20 mg y 40 mg, el inicio del efecto se produce en una hora. Después de la administración repetida con 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la producción máxima media de ácido después de la estimulación con pentagastrina disminuye en un 90% cuando se mide 6-7 horas después de la dosis en el quinto día.

Después de cinco días de administración oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el pH intragástrico por encima de 4 se mantuvo durante un tiempo medio de 13 horas y 17 horas, respectivamente durante 24 horas en pacientes con ERGE sintomática. La proporción de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico superior a 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas respectivamente fue para esomeprazol 20 mg 76%, 54% y 24%. Correspondiente las proporciones de esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.


Utilizando el AUC como parámetro sustituto de la concentración plasmática, se ha demostrado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

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

El tratamiento de una semana con esomeprazol 20 mg b.i.d. y antibióticos apropiados, da como resultado la erradicación exitosa de *H. pylori* en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Después del tratamiento de erradicación durante una semana, no es necesaria la monoterapia posterior con medicamentos antsecretorios para la cicatrización eficaz de la úlcera y la resolución de los síntomas en las úlceras duodenales no complicadas.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con hemorragia por úlcera péptica confirmada endoscópicamente caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10% respectivamente) fueron aleatorizados para recibir esomeprazol I.V., solución para perfusión (n = 375) o placebo (n = 389). Después de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron 80 mg de esomeprazol como infusión intravenosa durante 30 minutos, seguida de una infusión continua de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Después del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron 40 mg de esomeprazol oral abierto durante 27 días para la supresión ácida. La aparición de resangrado dentro de los 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con esomeprazol en comparación con el 10,3% para el grupo de placebo. A los 30 días después del tratamiento, la aparición de resangrado en el grupo tratado con esomeprazol frente al grupo tratado con placebo fue del 7,7% frente al 13,6%.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GASFLUM</b>
	<b>GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG</b>

Durante el tratamiento con medicamentos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. Además, la CgA aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica. El aumento del nivel de CgA puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos.

La evidencia publicada disponible sugiere que los inhibidores de la bomba de protones deben suspenderse entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto es para permitir que los niveles de CgA que podrían estar elevados espuriamente después del tratamiento con IBP regresen al rango de referencia.

Se ha observado un aumento del número de células ECL, posiblemente relacionado con el aumento de los niveles séricos de gastrina, tanto en niños como en adultos durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol. Se considera que los hallazgos no tienen importancia clínica.

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

La disminución de la acidez gástrica debido a cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

#### *Eficacia clínica*

En dos estudios con ranitidina como comparador activo, el comprimido de esomeprazol mostró un mejor efecto en la curación de las úlceras gástricas en pacientes que usaban AINE, incluidos los AINE selectivos de COX-2.

En dos estudios con placebo como comparador, Esomeprazol Comprimido mostró un mejor efecto en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en pacientes que usaban AINE (>60 años y/o con úlcera previa), incluidos los AINE selectivos de COX-2.

#### *Población pediátrica*

En un estudio en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años de edad) que recibían tratamiento prolongado con IBP, el 61% de los niños desarrollaron grados menores de hiperplasia de células ECL sin significado clínico conocido y sin desarrollo de gastritis atrófica o tumores carcinoides.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas:**

### **Absorción**

El esomeprazol es ácido lábil y se administra por vía oral como gránulos con recubrimiento entérico en un comprimido. La conversión in vivo al isómero R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, con niveles plasmáticos máximos que ocurren aproximadamente 1-2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% después de una dosis única de 40 mg y aumenta al 89% después





**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

de la administración repetida una vez al día. Para 20 mg de esomeprazol los valores correspondientes son 50% y 68% respectivamente.

La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol, aunque esto no tiene una influencia significativa en el efecto del esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 L/kg de peso corporal. El esomeprazol se une a proteínas plasmáticas en un 97%.

#### Biotransformación

El esomeprazol es completamente metabolizado por el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del esomeprazol depende del CYP2C19 polimórfico, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilo y desmetilo del esomeprazol. La parte restante es dependiente de otra isoforma específica, el CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el principal metabolito del plasma.

#### Eliminación

Los siguientes parámetros reflejan principalmente la farmacocinética en individuos con una enzima CYP2C19 funcional, metabolizadores extensos.

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

Los principales metabolitos del esomeprazol no tienen ningún efecto sobre la secreción de ácido gástrico. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces. Menos del 1% del fármaco original se encuentra en la orina.

#### Linealidad/no linealidad

La farmacocinética del esomeprazol se ha estudiado en dosis de hasta 40 mg b.i.d. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento depende de la dosis y da lugar a un aumento proporcional a la dosis superior a la dosis en el AUC después de la administración repetida. Esta vez, y la dependencia de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico, probablemente causada por una inhibición de la enzima CYP2C19 por el esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Metabolizadores deficientes

Aproximadamente el 2,9 ±1,5% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores deficientes. En estos individuos, el metabolismo del esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por el CYP3A4. Después de la administración repetida una vez al día de 40 mg de



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

esomeprazol, el AUC medio fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores deficientes que en los sujetos que tenían una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en aproximadamente un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del esomeprazol.

#### Género

Después de una dosis única de 40 mg de esomeprazol, el AUC medio es aproximadamente un 30% más alto en las mujeres que en los hombres. No se observa ninguna diferencia de género después de la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del esomeprazol.

#### Insuficiencia hepática

El metabolismo del esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede verse afectado. La tasa metabólica disminuye en pacientes con disfunción hepática grave, lo que resulta en una duplicación del AUC de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción grave. El esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran ninguna tendencia a acumularse con una dosis diaria.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con disminución de la función renal. Dado que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, no se espera que el metabolismo del esomeprazol cambie en pacientes con insuficiencia renal.

#### Anciano

El metabolismo del esomeprazol no se modifica significativamente en los ancianos (71-80 años). Población pediátrica

#### Adolescentes de 12 a 18 años:

Tras la administración repetida de dosis de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco (Tmax) en niños de 12 a 18 años fue similar a la de los adultos para ambas dosis de esomeprazol.

### 5.3 Datos preclínicos de seguridad:

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos sobre la base de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero observadas en animales a 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 ratas con la mezcla racémica (omeprazol) han mostrado hiperplasia gástrica de células ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GASFLUM**

**GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG**

reducción de la producción de ácido gástrico y se observan después de un tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

## **6. DETALLES FARMACEUTICOS:**

### **6.1 Lista de Excipientes**

- PVP K-30 BP
- Iso Alcohol propílico BP
- Almidón BP
- Fosfato de calcio dibásico BP
- Lactosa BP
- Gelatina BP
- Benzoato de sodio BP
- Sorbitol 70% Líquido BP
- Lauril Sulfato de Sodio en Polvo BP
- Bicarbonato de Sodio BP
- Estearato de Magnesio BP
- Talco BP
- Almidón de sodio Glicolato BP
- Capa entérica EC Óxido de hierro Rojo IH
- Dicloruro de metileno BP

### **6.2 Incompatibilidades:**

No hay incompatibilidades.

### **6.3 Vida útil:**

36 meses.

### **6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento:**


Almacenar en un lugar fresco, seco y oscuro.

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

10 comprimidos en un blíster Alu-Alu

## **7. Titular de la autorización de comercialización:**

CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED  
PF-23, Polígono Industrial GIDC, Ciudad-Sanad-II, Dist-Ahmedabad-382110,  
Estado de Gujrat, INDIA

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GASFLUM</b>
	<b>GASTRO-RESISTANT ESOMEPRAZOLE TABLETS 40 MG</b>

8. **Número de autorización de comercialización:**

9. **Fecha de la Primera Autorización / Renovación de la Autorización:**

10. **Fecha de revisión del texto:**

05-01-2023

11. **Lista de referencias bibliográficas**

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/2326/smpc#gref>

Farmacopea de los Estados Unidos

Farmacopea Británica