

MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE NOVEDADES TERAPÉUTICAS

INFORME

Nº: 9

Principio activo: Esomeprazol

Especialidades: [Nexium MUPS®](#)

Fecha de la última revisión: Mayo del 2001

Revisores: Horga JF, Lasso de la Vega M, Zapater P.

CONTENIDO

Ficha informativa

Informe y Evaluación

Ficha Técnica remitida por el laboratorio:

- [Nexium MUPS®](#)

ELABORADO POR:

Unidad de Farmacología Clínica

Hospital General Universitario de Alicante

Dirección General para la Prestación Farmacéutica








FICHA INFORMATIVA

FICHA Nº: 9

ESOMEPRAZOL (DCI); Nexium MUPS[®]

Ultima Actualización: Mayo del 2001



LEYENDA	
	Nuevo agente terapéutico o nueva indicación
	Nuevo fármaco de un grupo
	Nueva especialidad o genérico
	Grupo farmacológico
	Avance Terapéutico
	No Avance Terapéutico
	Medicamento Especial

EFICACIA

La dosis de 40 mg/día de esomeprazol (4-8 semanas) logra una tasa de curaciones endoscópicas de esofagitis erosivas superior a 20 mg/día de omeprazol o de esomeprazol (curación a las 8 semanas: 93.7-94.1%, vs 84.2-86.9% y 89.9% respectivamente). Su eficacia para prevenir recidivas de esofagitis a los 6 meses (20-40 mg/día) es superior a placebo. En ninguna de estas indicaciones se ha comparado con 40 mg/día de omeprazol. Asociados a claritromicina y amoxicilina, esomeprazol y omeprazol (40 mg/día, 7 días) presentan eficacia similar en la erradicación de *Helicobacter pylori* y en la cicatrización de la úlcera duodenal en estos pacientes (ver detrás pautas con más detalle).

TOXICIDAD MÁS RELEVANTE

Toma del fármaco de hasta 8 semanas: Cefalea (3,7% con dosis de 40 mg/día; 2,5% con dosis de 20 mg/día), flatulencia (2,5%; 3,7%), infecciones respiratorias (6,4%; 4,9%), sinusitis (1,2%; 3,7%) (Placebo: 1,3; 1,3; 2,6; y 1,3%, respectivamente). En estudios a largo plazo no comparativos los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron: diarrea (3,7%), dolor abdominal (3,5%), flatulencia (3,1%), cefalea (3%) y náuseas (2,2%).

COSTE / EFICACIA

No se dispone todavía del precio del producto en nuestro país. No existe información de la eficacia comparativa con dosis similares de omeprazol en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico lo que imposibilita un análisis farmacoeconómico.

INDICACIONES AUTORIZADAS

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y cicatrización y prevención de recidivas de las úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

APORTACIONES PRINCIPALES

Ninguna que le diferencie del omeprazol en el tratamiento erradicador. No existe información que permita establecer diferencias entre las dosis indicadas de esomeprazol y dosis similares de omeprazol en el tratamiento de la esofagitis por reflujo gastroesofágico.

Mecanismo de Acción y Farmacocinética

Esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol que actúa inhibiendo la enzima ATPasa H^+/K^+ de las membranas de las células parietales de la mucosa gástrica. Su biodisponibilidad oral es del 50-64% y aumenta con dosis múltiples. El AUC y la $C_{máx}$ alcanzadas con esomeprazol es el doble de la lograda con las mismas dosis de omeprazol. La $T_{máx}$ es de 1-2 horas. Se une a proteínas plasmáticas un 97% y su volumen de distribución es de 0,22 L/Kg. Se metaboliza en hígado: un 73% por la enzima CYP2C19 a los metabolitos inactivos 5-hidroxiomeprazol (27%) y 5-O-desmetilomeprazol (46%), y un 27% por la CYP3A4 a sulfona-omeprazol. Su vida media de eliminación es de 0,8-1,2 h. El aclaramiento de esomeprazol se enlentece en pacientes con alteración severa de la función hepática (Spencer CM, Faulds C. *Drugs* 2000;60:321-9).

Eficacia

Esomeprazol a dosis de 40 mg/día logra una tasa de curaciones endoscópicas de esofagitis erosivas tras 4 y 8 semanas de tratamiento superior a las conseguidas con la dosis de 20 mg de esomeprazol y 20 mg (dosis aprobada en ficha técnica) de omeprazol (curación a las 8 semanas: 93.7-94.1%, vs 84.2-86.9% y 89.9% respectivamente) (Kahrilas et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58; Richter et al. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65). Se produjeron recidivas en el 70% de pacientes con esofagitis en tratamiento mantenido durante 6 meses con placebo y en un 10-20% con las dosis de 20-40 mg/día de esomeprazol (Johnson et al. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 27-34; Vakil et al. *Gastroenterology* 2000; 118: A22). El uso de 20 mg/día de esomeprazol a demanda durante 6 meses se ha mostrado más eficaz para controlar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico que placebo (Talley et al. *Gastroenterology* 2000; 118: A658; Talley et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:347-54). En ninguna de estas indicaciones se ha comparado la eficacia de las dosis de 40 mg diarios de esomeprazol y omeprazol. No hay diferencias en la eficacia de esomeprazol y omeprazol 40 mg/día asociados a claritromicina y amoxicilina en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* (Veldhuyzen van Zanten et al. *Gastroenterology* 2000; 118: A503; Tulassay et al. *Gastroenterology* 2000; 118: A502), o la cicatrización de úlcus duodenal a las 4 semanas en estos pacientes (Tulassay et al. *Gastroenterology* 2000; 118: A502). En este estudio esomeprazol se administró sólo la primera semana junto a los antibióticos mientras que omeprazol se administró

adicionalmente en monoterapia 2-3 semanas más.

Seguridad

En los estudios de corta duración (hasta 8 semanas) los eventos adversos más frecuentes fueron: cefalea (3,7% con dosis de 40 mg/día; 2,5% con dosis de 20 mg/día), flatulencia (2,5%; 3,7%), infecciones respiratorias (6,4%; 4,9%), sinusitis (1,2%; 3,7%) (Placebo: 1,3; 1,3; 2,6; y 1,3%, respectivamente) (Johnson et al. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 27-34). En estudios a largo plazo no comparativos los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron: diarrea (3,7%), dolor abdominal (3,5%), flatulencia (3,1%), cefalea (3%) y náuseas (2,2%) (Maton et al. *Gastroenterology* 2000; 118: A19). La tolerancia de esomeprazol administrado como parte de las terapias erradicadoras del *H Pylori* fue similar a la de omeprazol (Veldhuyzen van Zanten et al. *Gastroenterology* 2000; 118: A503). No se han realizado estudios en mujeres embarazadas ni lactantes. No es aconsejable usar esomeprazol en estas pacientes.

Pauta terapéutica e indicaciones

La dosis recomendada para el tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo es de 40 mg/día durante 4 semanas. Para el control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada y el tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sin esofagitis la dosis es de 20 mg/día; tras la resolución de los síntomas estos pacientes pueden controlarse con 20 mg/día a demanda. Para la cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *H pylori* y la prevención de recidivas de las úlceras pépticas asociadas: 20 mg con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina dos veces al día durante 7 días (Ficha Técnica del Producto).

Coste del tratamiento

Precio todavía no fijado.

Lugar en la terapéutica

Esomeprazol es un nuevo inhibidor de la bomba de protones. Su eficacia a dosis de 40 mg/día es mayor que la de omeprazol 20 mg/día; no se ha estudiado si difiere de la de omeprazol 40 mg/día. Su lugar en la terapéutica vendrá establecido por su relación beneficio/precio comparativa con otros inhibidores de la bomba de protones cuando existan datos de eficacia y farmacoeconómicos que permitan realizar dicha comparación.

INFORME Y EVALUACIÓN

Informe Nº: 9

Fármaco: ESOMEPRAZOL

Denominación química: 5-metoxi-2-[(5)-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinilmetil)sulfinil]-1H-benzimidazol magnesico
Peso molecular: 713.1314

(Zimmermann AE, 2000)

Especialidades que contienen ESOMEPRAZOL en España:

<u>Clase</u>	<u>Código</u>	<u>Nombre</u>
--------------	---------------	---------------

NO DISPONIBLE TODAVÍA

Nombres del fármaco durante el desarrollo preclínico: H199/18

Indicaciones autorizadas en España:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Cicatrización de la úlcera duodenal

Prevención de las recidivas de la úlcera péptica asociada a H Pylori

Grupo Terapéutico: A02B2. Inhibidores de la bomba de protones.

Coste de las especialidades de Esomeprazol en España:

<u>Especialidad</u>	<u>Laboratorio</u>	<u>PVP (IVA incl.):</u>	<u>Fecha de alta</u>
NO DISPONIBLE TODAVÍA			

A) Introducción

A.1.- Mecanismo de Acción y Grupo Farmacológico

Esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol que al igual que el omeprazol actúa inhibiendo la enzima ATPasa H^+/K^+ (bomba de protones) de la superficie de las membranas de las células parietales de la mucosa gástrica (Spencer y Faulds, 2000). Esomeprazol es el primer fármaco inhibidor de la bomba de protones sintetizado como un isómero óptico que llega a la clínica. En la figura 1 se representa esquemáticamente el proceso de la secreción del ácido clorhídrico por la célula parietal gástrica.

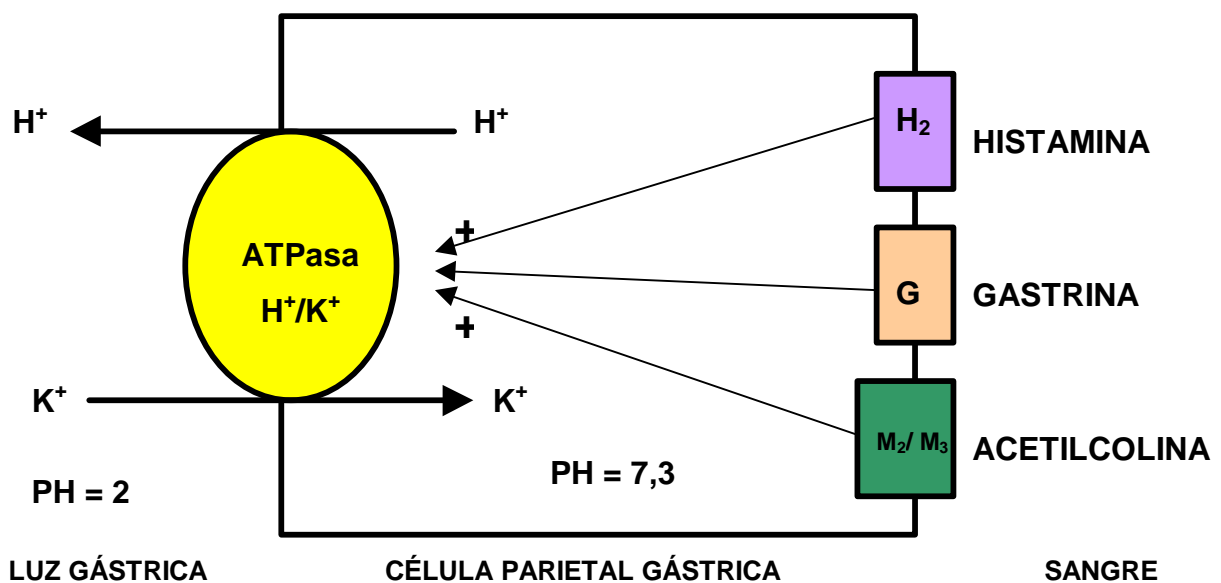


Figura 1: Proceso de la secreción del ácido clorhídrico por la célula parietal gástrica.

Independientemente del estímulo secretor que se considere, la secreción final de H^+ a la luz gástrica y por tanto el pH ácido de la misma, va a depender de la actividad de la ATPasa H^+/K^+ . La ATPasa H^+/K^+ es una proteína de 114 kDa compuesta por dos subunidades, la α que es la parte de la enzima donde se unen

de forma irreversible los fármacos que inhiben su actividad como en el caso de omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol y el conjunto de fármacos conocidos como inhibidores de la bomba de protones (IBP), y la β de función todavía desconocida (Melle-Milovanovic y cols, 1998; Lambrecht y cols, 1998). Su función fisiológica es intercambiar H^+ por K^+ en proporción 1 a 1 mediante un mecanismo de transporte activo consumiendo energía en forma de ATP (Melle-Milovanovic y cols, 1998). Una vez producida la inhibición de la ATPasa H^+/K^+ de la célula parietal, la recuperación de la actividad enzimática exige la síntesis de nuevas moléculas de la enzima, proceso que requiere más de 15 horas (Gedda y cols, 1995).

Los factores que modifican la exposición de los tejidos como la mucosa gástrica a los IBP son el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas – tiempo (AUC), la unión a proteínas plasmáticas, la liposolubilidad y la relación existente entre la vida media de eliminación del fármaco y la vida media de activación química a un pH tisular crítico en torno a 5 (Kromer y cols, 1998).

En un medio ácido ($pH < 3$) se favorece la supervivencia de *H. pylori* en estómago y duodeno. Para mantener estas condiciones óptimas la bacteria dispone de una enzima ureasa capaz de modificar las características del moco que recubre la mucosa gástrica y dispone además de una enzima ATPasa H^+/K^+ en su membrana celular. Omeprazol inhibe la actividad de ambas enzimas dificultando el crecimiento celular de *H. pylori* (Kuhler y cols, 1995).

Grupo farmacológico: Esomeprazol pertenece al mismo grupo farmacológico que omeprazol y el resto de IBP (A02B2; Inhibidores de la bomba de protones). Todos los fármacos que componen este grupo son profármacos derivados sustituidos benzimidazólicos que requieren de una activación en medio ácido. En la tabla 1 se resumen las principales características farmacocinéticas de los diferentes inhibidores de la bomba de protones y su comparación con esomeprazol.

Tabla 1: Características farmacocinéticas de los diferentes inhibidores de la bomba de protones

Parámetro (unidades)	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
T _{máx} (horas)	1-6	1.2-2.1	2-4	3-5	1-2
F (%)	25-40 (aumenta con dosis múltiples)	80-90	77	52	50-64 (aumenta con dosis múltiples)
Unión a proteínas plasmáticas (%)	95	97	98	94.8-97.5	97
Vida media de eliminación (horas)	0.5-1.2	0.9-2.1	0.8-2.0	0.6-1.4	0.8-1.2
Farmacocinética lineal	No	Sí	Sí	Sí	No
Isoformas del citocromo P450 participantes en el metabolismo del fármaco (En negrita la vía que metaboliza el mayor % de la dosis administrada)	CYP2C19 (98%) CYP3A4 (2%)	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	Vía no enzimática CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 (73%) CYP3A4 (27%)

F = biodisponibilidad oral. Tabla construida a partir de las revisiones publicadas por Klotz (2000) y Spencer y Faulds (2000).

A.2.- Farmacocinética

A.2.1.- Absorción

Esomeprazol es un fármaco lábil en medio ácido y por ello se administra como una formulación MUPS (“Sistema de Múltiples Pellets Unitarios”) que consiste en numerosos micropellets del fármaco cada uno de ellos con su capa de recubrimiento entérico. Este tipo de formulación permite que el medio ácido del estómago no afecte al fármaco pudiendo administrarlo en cualquier momento del día (Geus WP y cols, 2000). Esta misma formulación se ha usado con el omeprazol apreciándose un aumento de la biodisponibilidad del mismo (Geus WP y cols, 2000).

Esomeprazol se absorbe en el intestino delgado pasando al torrente sanguíneo con una biodisponibilidad (F) absoluta del 50% y 64% cuando se administra a voluntarios sanos en dosis únicas de 20 y 40 mg, respectivamente. En

estos mismos voluntarios se apreció un notable incremento en la biodisponibilidad llegando a un 68% y 89% tras 5 días tomando las dosis de 20 y 40 mg diarios del fármaco (Hassan-Alin y cols, 2000). También en voluntarios sanos se ha observado que una dosis diaria de 20 mg de esomeprazol administrada durante 5 días da lugar a un área bajo la curva concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) un 70% mayor que la conseguida con la misma dosis de omeprazol (Andersson y cols, 2000; Resultados publicados en forma de Comunicación a Congreso). Se considera que estas diferencias en la biodisponibilidad del isómero y del fármaco racémico se deben a diferencias en el metabolismo hepático de primer paso de cada uno de estos compuestos (ver sección 2.3).

En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) el AUC de esomeprazol tras una dosis diaria de 20 mg durante 5 días fue aproximadamente un 80% superior al AUC con la misma dosis de omeprazol. El AUC con la dosis de 40 mg de esomeprazol fue 5 veces superior que el AUC lograda con una dosis de 20 mg de omeprazol (Lind y cols, 2000). En este mismo estudio se observó que, en conjunto, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) alcanzada con cada dosis de esomeprazol era superior a la alcanzada con omeprazol (Lind y cols, 2000). En la tabla 2 puede verse un resumen de los valores de AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y del tiempo hasta alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) observados en el estudio de Lind y colaboradores (2000).

Tabla 2: Valores de AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ observados en el estudio de Lind y colaboradores (2000).

Variable	Esomeprazol 40 mg/día/5 días	Esomeprazol 20 mg/día/5 días	Omeprazol 20 mg/día/5 días
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	12.64 (9.89-16.17)	4.18 (3.27-5.35)	2.34 (1.83-3.00)
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{mol/L}$)	5.13 (1.59-9.61)	2.42 (0.51-4.78)	1.41 (0.15-3.51)
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	1.2 (1.0-4.0)	1.0 (0.5-8.0)	1.0 (0.5-6.0)

AUC se expresa como media geométrica. $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ se expresan como valor de la mediana. Entre paréntesis se indica el intervalo de confianza del 95%.

En un estudio, el AUC de esomeprazol se relacionó, aunque no de forma lineal, con el grado de inhibición y el tiempo durante el cual el pH intragástrico se

mantenía por encima de 4 y resultó un mejor predictor de estos efectos que los valores de $C_{m\acute{a}x}$ alcanzados (Junghard y cols, 2000; Resultados publicados en forma de Comunicación a Congreso; ANDERSSON Y COLS, 2000 [ABSTRACT 5551]. Información del promotor).

A.2.2.- Distribución

Esomeprazol se une a proteínas plasmáticas en un 97%. El volumen de distribución en situación de equilibrio estacionario del fármaco en voluntarios sanos es de 0,22 L/Kg (Ficha Técnica del producto).

A.2.3.- Metabolismo y excreción

Esomeprazol, igual que omeprazol, se metaboliza en hígado básicamente por la acción de dos citocromos del complejo P450: el citocromo CYP2C19 y el CYP3A4. En el caso de omeprazol hasta un 98% de la dosis administrada del fármaco es metabolizada a metabolitos inactivos por la enzima CYP2C19 (94% a 5-hidroxiomeprazol y el 4% a 5-O-desmetilomeprazol) y el 2% restante por la enzima CYP3A4 a sulfona-omeprazol (Klotz, 2000). En el caso de esomeprazol estas proporciones cambian y la enzima CYP2C19 metaboliza hasta un 73% de la dosis administrada de esomeprazol (5-hidroxiomeprazol (27%) y 5-O-desmetilomeprazol (46%)), mientras que CYP3A4 metaboliza hasta un 27% de la dosis administrada del fármaco a sulfona-omeprazol (Abelo y cols, 2000). La enzima CYP3A4 es más lenta en su acción que la enzima CYP2C19 y esto se traduce en un metabolismo global de esomeprazol más lento que el de omeprazol lo que se traduce en una biodisponibilidad mayor del primero. Se ha calculado que el aclaramiento hepático de esomeprazol (15 μ l/min/mg) es unas 3 veces más lento que el del omeprazol racémico (Andersson y cols, 2000; Resultados publicados en forma de Comunicación a Congreso: abstract no. 5551).

En voluntarios sanos la administración de esomeprazol oral durante 5 días disminuyó el aclaramiento plasmático del fármaco de 17 L/h el primer día (calculado tras la administración intravenosa del esomeprazol para obviar el metabolismo de

primer paso hepático) a 9 L/h el día 5. Paralelamente aumentaron la F (90%), la vida media de eliminación (1,3 h) y el volumen de distribución (0,29 L/Kg)(Hassan-Alin y cols, 2000).

A.2.4.- Farmacocinética: potenciales factores modificadores

La farmacocinética de esomeprazol no se modificó de forma significativa en un estudio realizado en voluntarios y pacientes de edad avanzada. En este estudio se administró una dosis oral de 40 mg diarios de esomeprazol a 14 voluntarios ancianos (edades entre 71 y 80 años; 6 varones y 8 mujeres) y a 36 pacientes con síntomas de ERGE (edades entre 29 y 58 años; 15 varones y 21 mujeres) durante un período de 5 días, al final del cual los valores de AUC y C_{máx} en la población anciana fueron de 16 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ y 5.6 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. La relación entre los valores de AUC de ancianos y pacientes con ERGE fue de 1,25 (IC95%: 0,94-1,67) y la relación entre los valores de C_{máx} fue de 1,18 (IC95%: 0,91-1,52) (Hasselgren y cols, 2000).

En 12 pacientes con disfunción hepática leve, moderada y severa (siguiendo la clasificación de Child-Pugh: 4 en cada clase) que fueron tratados con esomeprazol (40 mg/día durante 5 días) se ha observado un incremento en los valores de AUC del 76% y una prolongación del 26% en los valores de vida media de eliminación cuando estos valores se compararon con los de controles históricos consistentes en pacientes con ERGE y función hepática normal. Estas diferencias se produjeron básicamente a expensas de los resultados en los 4 pacientes incluidos en la categoría de hepatopatía severa. En este mismo estudio se apreció que los valores de C_{máx} y T_{máx} (2 horas) no diferían entre los pacientes tratados y los controles históricos (Sjovall y cols, 2000; Resultados publicados en forma de Comunicación a Congreso). Hasta el momento no se han publicado otros datos sobre la farmacocinética de esomeprazol en este tipo de pacientes.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con la función renal alterada.

Aproximadamente entre un 2 y un 3% de la población caucásica se considera que serían metabolizadores pobres o deficientes por una mutación en el gen que codifica la enzima CYP2C19 lo que da lugar a una forma no funcional o

escasamente funcional de la enzima (Klotz, 2000). Esto significa que la administración de omeprazol a estos pacientes se va a traducir en AUC muy superiores a las conseguidas en el resto de la población. En el caso del esomeprazol es posible que la mayor parte del metabolismo de la dosis administrada del fármaco lo realice la enzima CYP3A4, aunque no se ha estudiado la trascendencia clínica de este hecho. No se considera que los cambios cinéticos que tienen lugar en este grupo de pacientes precisen modificaciones en la posología del fármaco (Ficha Técnica del Producto). Si en esta población existen o no diferencias en la eficacia y seguridad del fármaco y en su potencial de interactuar con otros fármacos está por determinar.

A.3.- Farmacodinamia

Se han llevado a cabo un total de 11 ensayos clínicos en sujetos sanos y pacientes para estudiar la farmacodinamia del esomeprazol. En el conjunto de estos estudios se evaluó los efectos de esomeprazol sobre la secreción ácida utilizando dos métodos: la secreción ácida estimulada con pentagastrina (Estudios: Andersson y cols, 2000 [abstract 5550]; Andersson y cols, 2000 [abstract 5551]. Información del promotor) y el registro del pH gástrico durante 24 horas, método considerado especialmente útil para predecir la respuesta en la ERGE (Estudios: SH-QBE-0044; SH-QBE-0050; Lind y cols, 2000; SH-QBE-0051; SH-QBE-0004; Wilder-Smith y cols, 2000(a); Röhss y cols, 2000(a); Röhss y cols(b), 2000; SH-QBE-0060; Wilder-Smith y cols, 2000(b). Información del promotor). Todos estos estudios fueron cruzados con una asignación aleatoria de la secuencia de administración de los fármacos antisecretores comparados.

A.3.1. – Secreción ácida estimulada con pentagastrina

En el estudio de Andersson y cols (2000; abstract 5550) se administraron a voluntarios sanos tres fármacos antisecretores (esomeprazol 15 mg/día, omeprazol 15 mg/día y el isómero R del omeprazol a una dosis de 15 mg/día) siguiendo una secuencia asignada al azar. Cada uno de los fármacos se administró durante 7 días y se comparó la secreción ácida estimulada con pentagastrina antes de cada tratamiento y al final del período de 7 días. El resultado fue una mediana de

reducción de la secreción del 91% con esomeprazol y del 64% con omeprazol. El isómero R del omeprazol obtuvo reducciones inferiores a las logradas con los otros fármacos.

El estudio de Andersson y cols (2000; abstract 5551) fue un estudio de búsqueda de la relación dosis-respuesta de 5 a 20 mg diarios de esomeprazol comparando la secreción ácida estimulada con pentagastrina en el primer día y tras 5 días de tratamiento continuado con el fármaco. La mejor respuesta se obtuvo con la dosis de 20 mg (inhibición del 90% de la secreción ácida el día 5) y se observó una mejor correlación del efecto inhibitor de la secreción con el AUC de esomeprazol que con la $C_{m\acute{a}x}$.

A.3.2. – Efectos sobre la acidez intragástrica. Registro del pH gástrico durante 24 horas

En la tabla 3 se resumen los resultados de los estudios en los que se evaluó el efecto de esomeprazol sobre el pH gástrico registrado durante 24 horas tras 5 días de tratamiento continuado con el antisecretor. Esomeprazol fue más eficaz que omeprazol 20 y 40 mg/día. Destaca en estos datos el mayor y más prolongado efecto de la dosis de 40 mg de esomeprazol y especialmente la diferencia entre esta dosis y los efectos que se lograron con dosis de 40 mg de pantoprazol, 30 mg de lansoprazol y 20 mg de rabeprazol.

Tabla 3: Resultados de los estudios en los que se evaluó el efecto de esomeprazol sobre el pH gástrico registrado durante 24 horas.

Estudio	Población de estudio	Fármaco (dosis/día)	% de horas con un pH>4 (Día 5)	% de pacientes con un pH intragástrico superior a 4 durante al menos		
				8 horas	12 horas	16 horas
Lind y cols, 2000	ERGE (n=36)	Esom (20 mg)	53	76	54	24
		Esom (40 mg)	70	97	92	56
		Omeprazol (20 mg)	44	67	45	14
SH-QBE-0060	Sanos (n=31)	Esom (40 mg)	63	97	83	38
		Omeprazol (40 mg)	60	100	79	28
Röhss y cols, 2000(a)	ERGE (n=115)	Esom (40 mg)	68	99	88	56
		Omeprazol (40 mg)	62	96	77	45
Wilder-Smith y cols, 2000 (a)	ERGE (n=31)	Esom (40 mg)	67	100	90	50
		Pantoprazol (40 mg)	45	80	30	10
Röhss y cols, 2000(b)	Sanos (n=30)	Esom (40 mg)	65	95	90	38
		Lansoprazol (30 mg)	53	95	57	5
Wilder-Smith y cols, 2000 (b)	Sanos (n=22)	Esom (40 mg)	60		77	32
		Rabeprazol (20 mg)	45		36	5

ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico. Esom = esomeprazol. Omeprazol = omeprazol. Pantop = pantoprazol. Lansop = lansoprazol. Rabep = rabeprazol.

B) Eficacia

B.1. - Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágica (ERGE)

La eficacia de esomeprazol en el tratamiento de la ERGE se ha evaluado en un total de 14 estudios (Información del Promotor), de 11 de los cuales se ha publicado algún tipo de información hasta el momento, la mayor parte en forma de Comunicaciones a Congresos como se muestra en la Tabla 4:

Tabla 4: Estudios que han evaluado la eficacia de esomeprazol en la ERGE. Características de su publicación.

Estudio	Tipo de publicación
Lind y cols, 2000	Original en revista médica
Röhss y cols, 2000(a)	Comunicación a congreso
Röhss y cols, 2000(b)	Comunicación a congreso
Wilder-Smith y cols, 2000(a)	Comunicación a congreso
Maton y cols, 2000	Comunicación a congreso
Kahrilas y cols, 2000	Original en revista médica
Richter y cols, 2000	Original en revista médica
Johnson y cols, 2000	Original en revista médica
Vakil y cols, 2000	Comunicación a congreso
Talley y cols, 2000	Comunicación a congreso
Talley y cols, 2001	Original en revista médica

Pacientes

En estos 11 estudios se incluyeron un total de 7151 pacientes con ERGE y 20 voluntarios sanos. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 18 y 75 años. Algunos de estos pacientes recibieron varios tratamientos al ser incluidos en estudios cruzados. Un total de 168 pacientes recibieron una dosis de 10 mg diarios de esomeprazol durante 6 meses, 1325 pacientes fueron tratados con una dosis de esomeprazol de 20 mg diarios durante 5 días (N=36), 4 semanas (N=656) y > 6 meses (N=633), y 3347 pacientes fueron tratados con dosis de 40 mg diarios durante diferentes períodos de tiempo (202 durante 5 días, 1870 durante 4 semanas, 467 durante 6 meses y

808 durante 12 meses). En el conjunto de los 11 estudios un total de 488 pacientes fueron tratados con placebo, 1895 con dosis de 20 mg diarios de omeprazol (36 durante 5 días y 1859 durante 4 semanas), 115 con omeprazol 40 mg diarios durante 5 días, 20 con lansoprazol 30 mg diarios durante 5 días y 31 con 40 mg diarios de pantoprazol durante 5 días.

En el estudio publicado por Lind y colaboradores (2000) se incluyó a un total de 36 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 30 y 60 años, con síntomas de ERGE. Se excluyeron los pacientes con síntomas de sangrado gastrointestinal (melenas, hematemesis), los que hubieran tomado cualquier fármaco para tratar la ERGE en las dos semanas previas al inicio del estudio, los que hubieran sufrido cirugía gastroesofágica previa, los que tuvieran una historia previa de alcoholismo o consumo de drogas de abuso y las mujeres embarazadas o que estuvieran amamantando. Sin embargo, en el estudio, de Kahrilas y colaboradores (2000) los 1960 pacientes incluidos tenían una esofagitis por reflujo confirmada endoscópicamente excluyéndose a los pacientes que presentaban una serología positiva para *Helicobacter Pylori*, sangrados gastrointestinales y/o cirugía o patologías previas gastroesofágicas distintas de ERGE. En este estudio, a diferencia del anterior, se excluyó específicamente a los pacientes tratados con IBP en los 28 días anteriores al inicio del ensayo, con antagonistas H₂ en las 2 semanas previas y se excluyó a todo paciente que tomara AINES. En el estudio de Johnson y colaboradores (2001) se incluyó a pacientes que tenían una esofagitis erosiva diagnosticada mediante endoscopia curada con esomeprazol u omeprazol en un estudio previo para estudiar si se mantenía dicha curación tras 6 meses de tratamiento con esomeprazol 40/20 mg ó placebo. En el único estudio publicado en forma de artículo hasta el momento que evalúa la eficacia de esomeprazol tomado a demanda se incluyó específicamente a 342 pacientes con ERGE con una endoscopia negativa para evaluar el control de la sintomatología (Talley y cols, 2001).

Variables de eficacia

Los pacientes incluidos en los estudios corresponden a diferentes estadios y situaciones del amplio espectro de la ERGE por lo que las variables principales de eficacia evaluada en cada uno de los ensayos clínicos de esomeprazol son muy diferentes, lo que dificulta el análisis agrupado de los datos. En la tabla 5 se indica cuales son estas variables:

Tabla 5: Variables principales en los estudios de eficacia de esomeprazol en la ERGE.

Estudio	N	Variable principal
Lind y cols, 2000	36	Mediana del pH intragástrico de 24 horas
Röhss y cols, 2000(a)	115	% de tiempo que el pH intragástrico permanece por encima de 4 en un período de 24 horas
Wilder-Smith y cols, 2000(a)	31	% de tiempo que el pH intragástrico permanece por encima de 4 en un período de 24 horas
Maton y cols, 2000	808	% acumulado de pacientes que experimentaban al menos un evento adverso durante 1 año de tratamiento
Kahrilas y cols, 2000	1960	Curación endoscópica de la esofagitis por reflujo a las 8 semanas de tratamiento
Richter y cols, 2000	2425	Curación endoscópica de la esofagitis por reflujo a las 8 semanas de tratamiento
Johnson y cols, 2001	318	Mantenimiento durante 6 meses de la curación de lesiones endoscópicas de esofagitis erosiva, en pacientes previamente tratados
Vakil y cols, 2000	375	Mantenimiento durante 6 meses de la curación de lesiones endoscópicas de esofagitis erosiva, en pacientes previamente tratados
Talley y cols, 2000	721	Mantenimiento durante 6 meses del control de la pirosis evaluado como el % de pacientes que suspenden el tratamiento durante este período por un control insuficiente de este síntoma
Talley y cols, 2001	342	% pacientes que suspenden el tratamiento por un control insuficiente de la pirosis

N = número total de pacientes incluidos en el estudio

Diseño de los estudios

Los estudios publicados hasta el momento (en forma completa o como comunicaciones a congresos) muestran diseños diferentes. En la tabla 6 se indican las características principales de estos diseños:

Tabla 6: Características del diseño de los estudios de eficacia de esomeprazol en la ERGE.

Estudio	N	Asignación al azar	enmascaramiento	Cruzado/ Paralelo	Controlado (control de comparación)
Lind y cols, 2000	36	Sí	Doble ciego	Cruzado	Sí (Omeprazol)
Röhss y cols, 2000(a)	115	No se indica	No se indica	Cruzado	Sí (Omeprazol)
Wilder-Smith y cols, 2000 (a)	31	Sí	No	Cruzado	Sí (Pantoprazol)
Maton y cols, 2000	808	No	No		No
Kahrilas y cols, 2000	1960	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (Omeprazol)
Richter y cols, 2000	2425	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (Omeprazol)
Johnson y cols, 2001	318	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (Placebo)
Vakil y cols, 2000	375	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (Placebo)
Talley y cols, 2000	721	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (Placebo)
Talley y cols, 2001	342	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (Placebo)

N = número total de pacientes incluidos en el estudio

Magnitud del efecto

- Efecto de esomeprazol sobre los valores de pH intragástrico – En el estudio cruzado de Lind y colaboradores (2000) realizado en 36 pacientes con ERGE esomeprazol 20 y 40 mg mantuvieron el pH intragástrico por encima de 4 durante más tiempo a lo largo del día, de forma estadísticamente significativa, que omeprazol 20 mg. En la Tabla 7 puede

verse que esomeprazol 40 mg logra que un mayor porcentaje de pacientes mantengan la mayor parte del día un pH intragástrico por encima de 4. La dosis de 20 mg de esomeprazol resultó más eficaz en este sentido que la dosis de 20 mg de omeprazol. En este estudio el tiempo medio (en horas) que los pacientes con ERGE permanecían con un pH>4 (IC 95%) fue de 16,8 horas (15-18,4) con esomeprazol 40 mg, 12,7 horas (11-14,4) con esomeprazol 20 mg y de 10,5 horas (8,8-12,2) con omeprazol 20 mg ($p<0,001$ y $p<0,01$, respectivamente).

Tabla 7: % de pacientes con el pH intragástrico superior a 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas (Lind y cols, 2000).

	Al menos 8 h	Al menos 12 h	Al menos 16 h
Esomeprazol 20 mg	76%	54%	24%
Esomeprazol 40 mg	97%	92%	56%
Omeprazol 20 mg	67%	45%	14%

Esomeprazol y omeprazol a dosis de 40 mg/día durante 5 días de tratamiento lograban mantener un pH intragástrico superior a 4 durante un 68,4 vs 62 % del tiempo de un período de observación de 24 horas. Estos datos correspondientes a un ensayo clínico no ciego realizado en 115 pacientes no han sido publicados hasta el momento y sólo se han dado a conocer en forma de comunicación a congresos (Spencer y Faulds, 2000).

En el estudio de Wilder-Smith y colaboradores (2000; (a)) se comparó en 31 pacientes con ERGE el efecto sobre el pH intragástrico de esomeprazol y pantoprazol, ambos a dosis de 40 mg diarios. El resultado tras 5 días de tratamiento fue un pH intragástrico superior a 4 durante al menos 16 horas en el 50% de los pacientes tratados con esomeprazol y sólo en el 10% de los tratados con pantoprazol.

En otro estudio, Röhss y colaboradores (2000; (a)) encontraron en voluntarios sanos un efecto mas prolongado sobre el pH intragástrico de esomeprazol 40 mg que el logrado con lansoprazol 30 mg (el pH

intragástrico fue superior a 4 durante al menos 16 horas en el 38% de los voluntarios que tomaron esomeprazol y sólo en el 5% de los tratados con lansoprazol).

Todos estos datos confirman que esomeprazol logra un control prolongado del pH intragástrico, superior al control logrado con omeprazol 20 mg (dosis aprobada en ficha técnica). El mayor efecto se logra con la dosis de 40 mg diarios de esomeprazol que es más efectiva que pantoprazol 40 mg y lansoprazol 30 mg.

- Eficacia de esomeprazol en la curación de la esofagitis erosiva – Esta variable se ha evaluado en 2 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego (Kahrilas y cols, 2000; Richter y cols, 2000) en los que se comparó la eficacia curativa, evaluada endoscópicamente, de dosis diarias de 20 y 40 mg de esomeprazol con la dosis de 20 mg diarios de omeprazol. En el estudio realizado por Kahrilas y colaboradores (2000) esomeprazol 40 mg diarios lograba una tasa acumulada de curaciones endoscópicas a las 8 semanas de tratamiento del 94,1% (una tasa de curaciones del 75,9% a las 4 semanas que corresponden a pacientes que al estar curados no continuaron tratamiento hasta las 8 semanas aunque sus resultados se incluyeron en la tasa acumulada a las 8 semanas), mayor que las tasas acumuladas a las 8 semanas de esomeprazol 20 mg y de omeprazol 20 mg que fueron 89,9 y 86,9% respectivamente (tasas a las 4 semanas de 70,5 y 64,7% respectivamente). Estas diferencias tras 8 semanas de tratamiento fueron estadísticamente significativas: $p < 0,001$ al comparar el grupo de esomeprazol 40 con omeprazol 20 y $p < 0,05$ al comparar esomeprazol 20 con omeprazol 20. En el estudio de Richter y colaboradores (2000) el grupo de pacientes tratados con 40 mg diarios de esomeprazol tuvo una tasa acumulada de curaciones endoscópicas a las 8 semanas del 93,7% (una tasa de curaciones del 81,7% a las 4 semanas) y la tasa en los tratados con 20 mg diarios de omeprazol fue del 84,2% (tasa a las 4 semanas del 68,7). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Estos resultados de curación endoscópica se relacionaron bastante bien con la mejoría sintomatológica de los pacientes y así la resolución mantenida de la pirosis en el estudio

de Kahrilas y colaboradores (2000), entendida como un período de 7 días consecutivos sin pirosis, se consiguió en el 64,7, 61 y 57,2% de los pacientes tratados con 40, 20 mg diarios de esomeprazol y 20 mg diarios de omeprazol respectivamente. En el estudio de Richter y colaboradores (2000) la resolución mantenida de la pirosis fue del 68,3% con 40 mg de esomeprazol y del 58,1% con 20 mg de omeprazol. No existen datos comparativos con la dosis de 40 mg diarios de omeprazol.

- Utilidad como tratamiento preventivo de recidivas de esofagitis en pacientes previamente tratados y curados – En dos ensayos clínicos con asignación aleatoria del tratamiento y doble enmascaramiento del mismo (Johnson y cols, 2001; Vakil y cols, 2000) se estudió si en pacientes con esofagitis erosivas que habían recibido tratamiento y que se habían curado (curación confirmada endoscópicamente), el mantener durante 6 meses un tratamiento con esomeprazol evitaba la recidiva del cuadro. En las figuras 2 y 3 se representan los % de pacientes que recidivaron tras 6 meses de tratamiento con esomeprazol 10, 20 y 40 mg o con placebo en cada uno de los estudios.

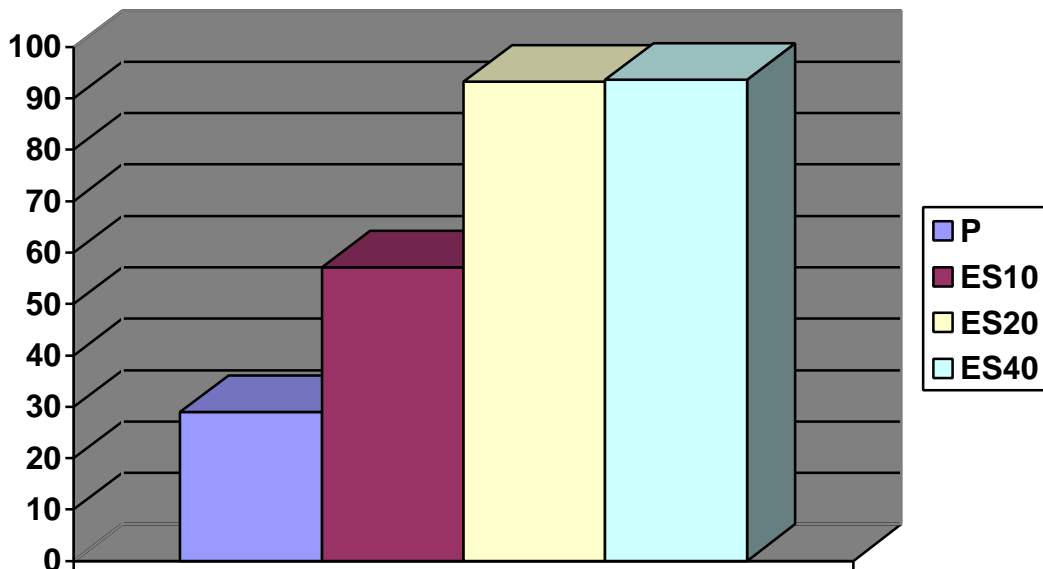


Figura 2: % de pacientes que no recidivaron tras 6 meses de tratamiento con esomeprazol 10 (ES10), 20 (ES20) y 40 mg (ES40) o con placebo (P). Johnson y cols, 2001.

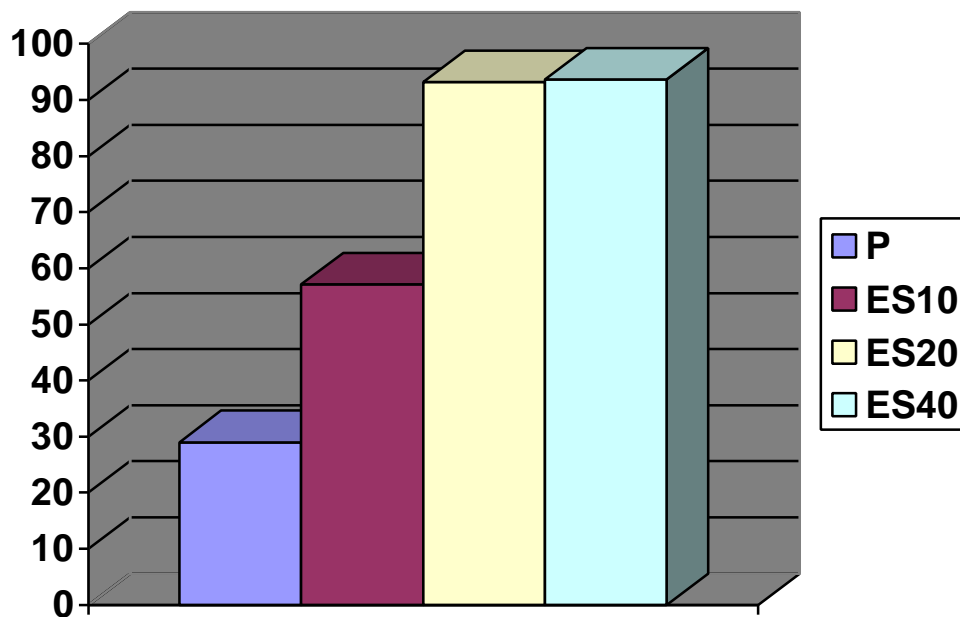


Figura 3: % de pacientes que no recidivaron tras 6 meses de tratamiento con esomeprazol 10 (ES10), 20 (ES20) y 40 mg (ES40) o con placebo (P). Vakil y cols, 2000.

En los dos estudios los resultados fueron muy similares con recidivas a los 6 meses en hasta el 70% de los pacientes tratados con placebo y en apenas un 10-20% de los pacientes tratados con esomeprazol 20-40 mg diarios. La dosis de 10 mg diarios de esomeprazol aunque previno parte de las recidivas no fue tan eficaz como las dosis superiores. En los pacientes en los que se produjo la recidiva de la enfermedad el número medio de días hasta dicha recidiva aumentó desde 33 (Johnson y cols, 2001) - 46 días (Vakil y cols, 2000) cuando recibían placebo a 130-163 días cuando eran tratados con 40 mg diarios de esomeprazol.

En ambos estudios se encontró una buena correlación entre la ausencia de síntomas clínicos de la ERGE y la curación de la esofagitis erosiva.

La curación endoscópica de la esofagitis se mantuvo en el 89,4% de los 808 pacientes tratados con 40 mg de esomeprazol durante 12 meses en el estudio de seguridad (estudio no comparativo) realizado por Maton y cols (2000).

No se han publicado estudios que hayan comparado la eficacia de esomeprazol con omeprazol y otros IBP en la prevención a largo plazo de la recidiva de la esofagitis erosiva tras su curación.

- Utilidad como tratamiento a demanda – Se ha evaluado en dos ensayos clínicos si el uso de esomeprazol a demanda durante un período de 6 meses era un tratamiento eficaz para lograr el alivio y resolución de los síntomas de la ERGE (Talley y cols, 2000; Talley y cols, 2001). En estos dos estudios se enrolaron 721 y 342 pacientes con ERGE sin lesiones endoscópicas que, tras un tratamiento diario de 4 semanas de duración con esomeprazol 20 mg u omeprazol 20 mg, presentan resolución completa de la pirosis. Durante los siguientes 6 meses los pacientes pudieron tomar una o ninguna dosis diaria de esomeprazol (40 o 20 mg/día) o placebo dependiendo de sus síntomas. Menos pacientes tratados con esomeprazol que con placebo suspendieron el tratamiento por un mal control de sus síntomas. En Talley y cols (2000) a los 6 meses el 36% de los pacientes tratados con placebo había suspendido el tratamiento por un mal control de la pirosis frente a un 9 y 5% de los pacientes tratados con esomeprazol 40 y 20 mg, respectivamente. El número

medio de dosis/día de esomeprazol 40 y 20 mg fue de 0,29 y 0,33. El uso de antiácidos fue más del doble entre los pacientes tratados con placebo que entre los pacientes tratados con esomeprazol. En el segundo de los estudios (Talley y cols, 2001) la proporción de pacientes que suspendió el tratamiento por un mal control de la pirosis a los 6 meses fue significativamente mayor entre los tratados con placebo que entre los tratados con esomeprazol 20 mg (51% vs 14%; $p < 0,0001$) y también en este caso el consumo de antiácidos fue más del doble en el grupo de pacientes tratado con placebo.

No se han publicado ni existen referencias de estudios que hayan comparado la eficacia de esomeprazol con omeprazol y otros IBP en el alivio y resolución de los síntomas de la ERGE cuando los fármacos se administran durante períodos prolongados de tiempo.

B.2. - Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal

La eficacia de esomeprazol como parte del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal se ha evaluado en 3 estudios publicados hasta el momento:

Tabla 8: Estudios que han evaluado la eficacia de esomeprazol como parte del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal. Características de su publicación.

Estudio	Tipo de publicación
Veldhuyzen van Zanten y cols, 2000	Original en revista médica
Tulassay y cols, 2000	Comunicación a congreso
Fennerty y cols, 2000	Comunicación a congreso

Pacientes

En los 3 estudios se incluyeron un total de 1348 pacientes *H pylori* positivos con úlcera duodenal. En el estudio de Veldhuyzen van Zanten y

colaboradores (2000) se incluyó un total de 448 pacientes de ambos sexos con una edad media de 53 ± 14 años. Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían una historia de al menos un episodio previo de úlcera duodenal documentada endoscópica o radiológicamente y eran positivos para *H pylori* con un test rápido de la ureasa del *Helicobacter*. Se excluyeron los pacientes con úlceras duodenales, gástricas, prepilóricas o pilóricas activas, los que tomaran antiácidos o antiseoretos y los que tuvieran una historia previa de cirugía esofágica, gástrica o duodenal. En este estudio los 448 pacientes finalmente incluidos fueron asignados aleatoriamente a recibir una de dos posibles terapias: esomeprazol 20 mg + amoxicilina 1 g + claritromicina 500 mg, dos veces al día durante 7 días (EAC; n=224) u omeprazol 20 mg + amoxicilina 1 g + claritromicina 500 mg, dos veces al día durante 7 días (OAC; n=224).

En el estudio de Tulassay y colaboradores (2000) se incluyeron 452 pacientes tratados con EAC vs OAC durante 7 días y adicionalmente los pacientes tratados con EAC siguieron tratamiento con placebo y los tratados con OAC siguieron tratamiento en monoterapia con omeprazol durante 3 semanas más. La diferencia en este segundo estudio radicó en que se incluyeron pacientes con úlcera duodenal activa y se evaluó, además de la tasa de erradicación, la cicatrización endoscópica de la ulcera duodenal a las 4 semanas del tratamiento (Tulassay y cols, 2000). En el estudio de Fennerty y colaboradores (2000) se incluyeron un total de 448 pacientes a los que se asignó al azar a recibir tratamiento con esomeprazol 40 mg diarios, amoxicilina 1000 mg/12 h y claritromicina 500 mg/12 h durante 10 días (N=233) o esomeprazol 40 mg diarios y claritromicina 500 mg/12 h durante 10 días (N=215) (Spencer y Faulds, 2000).

Variables de eficacia

La variable principal de eficacia en los tres estudios fue la erradicación de la infección por *Helicobacter Pylori*, según una prueba de aliento negativa con urea marcada con ^{13}C a las 4 y 8 semanas de dejar de tomar los tratamientos de erradicación de *H pylori* estudiados. En el estudio de Tulassay y colaboradores (2000) se valoró también la tasa de cicatrización de la úlcera duodenal a las 4 semanas de iniciado el tratamiento.

Diseño de los estudios

Las características de los diseños de los estudios publicados hasta el momento (en forma completa o como comunicaciones a congresos) se indican en la tabla 9:

Tabla 9: Características del diseño de los estudios de eficacia de esomeprazol en la erradicación del *Helicobacter pylori*

Estudio	N	Asignación al azar	enmascaramiento	Cruzado/ Paralelo	Controlado (control de comparación)
Veldhuyzen van Zanten y cols, 2000	448	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (OAC)
Tulassay y cols, 2000	452	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (OAC)
Fennerty y cols, 2000	448	Sí	Doble ciego	Paralelo	Sí (EC)

N = número total de pacientes incluidos en el estudio; OAC = omeprazol 20 mg + amoxicilina 1 g + claritromicina 500 mg, todos dos veces al día durante 7 días. EC = esomeprazol 40 mg diarios y claritromicina 500 mg/12 h durante 10 días.

Magnitud del efecto

En el estudio de Veldhuyzen van Zanten y colaboradores (2000), las tasas de erradicación (IC del 95%) fueron del 90% (85-94%) para la pauta que incluía el esomeprazol y del 88% (82-92%) para la pauta con omeprazol. En ambos casos el límite inferior del intervalo de confianza del 95% fue superior al 80%, límite de eficacia propuesto en los consensos de Maastricht y en otras

reuniones internacionales (European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997; Hunt y cols, 1999).

En el estudio de Tulassay y colaboradores (2000) la erradicación del *Helicobacter pylori* se logró en el 86% de los pacientes que recibieron esomeprazol y en el 88% de los tratados con omeprazol. La tasa de cicatrización de la úlcera duodenal a las 4 semanas de tratamiento fue del 91% para los pacientes tratados con esomeprazol y antibióticos durante 1 semana y las 3 semanas siguientes con placebo y del 92% en los pacientes que recibieron omeprazol en triple terapia y posteriormente 3 semanas de omeprazol en monoterapia.

En el estudio de Fennerty y colaboradores (2000) la terapia que incluía esomeprazol, amoxicilina y claritromicina resultó en una tasa de erradicación del 77% significativamente mayor que la lograda con la terapia doble con esomeprazol y claritromicina (52%). En ninguno de los dos grupos de tratamiento se logró una erradicación superior al 80%.

C) Seguridad

C.1.- Descripción

Teratogénesis

Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no han mostrado efectos perjudiciales sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal (Ficha técnica del producto). No se han realizado estudios en mujeres embarazadas ni se dispone de información sobre casos de mujeres embarazadas expuestas a esomeprazol. Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche humana y no se han realizado estudios en mujeres lactantes.

Eventos adversos

En conjunto, se han incluido 11614 pacientes en el desarrollo clínico fase III de esomeprazol, de los cuales 5713 recibieron tratamiento con el fármaco

sólo y 1095 con esomeprazol combinado con amoxicilina y/o claritromicina (Información del Promotor). En el estudio de Maton y colaboradores (2000) se evaluó en 808 pacientes la seguridad y tolerabilidad de 40 mg diarios de esomeprazol durante un año, sin tratamiento de comparación.

Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con esomeprazol en estudios a corto plazo (hasta 8 semanas de tratamiento. Ver Tabla 5) fueron cefalea (8%), diarrea (6%) e infección respiratoria (4%). Un 22% de los pacientes comunicaron síntomas calificados como “trastornos del aparato digestivo”: diarrea, dolor abdominal, náuseas y flatulencia. En conjunto, el patrón de acontecimientos adversos fue similar en los grupos de esomeprazol y omeprazol (Información del Promotor).

En el estudio de Kahrilas y colaboradores (2000) el 2% de los pacientes tratados con esomeprazol 20/40 mg diarios u omeprazol 20 mg/día abandonaron el tratamiento por los eventos adversos. En el estudio de Richter y colaboradores (2000) un 15,3% de los pacientes tratados con esomeprazol 40 mg/día y un 15,1% de los tratados con omeprazol sufrieron algún tipo de evento adverso.

Eventos adversos. Datos comparativos

En la tabla 10 se recogen los eventos adversos identificados durante un período de un mes en los pacientes incluidos en el estudio publicado por Johnson y colaboradores (2001).

Tabla 10: eventos adversos identificados durante un período de un mes en pacientes tratados con esomeprazol a distintas dosis o placebo (Johnson y cols, 2001).

	Esomeprazol 40 mg/día (n=81)	Esomeprazol 20 mg/día (n=81)	Esomeprazol 10 mg/día (n=81)	Placebo (n=77)
Pacientes con al menos 1 evento adverso, n (%)	30 (37.0)	23 (28.4)	23 (30.3)	26 (33.8)
Eventos adversos más frecuentes, n (%)				
Cefalea	3 (3.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
Flatulencia	2 (2.5)	3 (3.7)	3 (3.9)	1 (1.3)
Infección respiratoria	5 (6.2)	4 (4.9)	5 (6.6)	2 (2.6)
Sinusitis	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (1.3)	1 (1.3)

En este mismo estudio los pacientes tratados con esomeprazol mantuvieron el tratamiento durante 124-161 días frente a una duración media de 59 días en los pacientes tratados con placebo. Al final del estudio las tasas de abandonos prematuros por eventos adversos fueron del 3,7%, 3,7% y 1,3% en los grupos de pacientes tratados con esomeprazol 40 mg, 20 mg y 10 mg, respectivamente y del 2,6% en los tratados con placebo (Johnson y cols, 2001).

En los estudios en los que el esomeprazol se evaluó como tratamiento a demanda la tolerancia en general fue buena. En el estudio de Talley y colaboradores (2001), en el que los pacientes tomaron esomeprazol 20 mg/día a demanda durante un tiempo medio de 165 días o placebo durante un tiempo medio de 119 días, los eventos adversos aparecieron en 73 pacientes (43%) tomando esomeprazol y en 47 pacientes (27%) tratados con placebo. El evento adverso descrito con mayor frecuencia en este estudio fue la infección respiratoria aguda (esomeprazol 6% vs placebo 8%). Durante el estudio un total de 7 pacientes sufrieron 9 eventos adversos calificados como graves: 5 en el grupo de esomeprazol (fiebre, diarrea, vómitos, parálisis facial, dolor epigástrico, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva y neumonía) y 2 en el grupo tratado con placebo (agravamiento de una enfermedad de Parkinson, dolor abdominal). En todos estos casos la relación de causalidad fue considerada improbable por los investigadores.

En el estudio de Maton y colaboradores (2000) se hizo un seguimiento, no comparativo, de 808 pacientes con una esofagitis erosiva curada a los que se continuó administrando 40 mg diarios de esomeprazol durante 12 meses. Un 80,9% de los pacientes recibieron el tratamiento durante al menos 6 meses o más. La tasa acumulada de eventos adversos fue del 37,4% al mes, el 68,3% a los 6 meses y el 78,2% a los 12 meses. Los eventos adversos considerados como posible o probablemente relacionados con el tratamiento por los autores ocurrieron en el 23,8% de los pacientes y 61 pacientes (7,5%) suspendieron el tratamiento a causa de los eventos adversos, la mayoría náuseas, dolores abdominales y cuadros de flatulencia. Un total de 44 pacientes (5,4%) sufrieron eventos adversos graves ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento por los autores. Los eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento que se dieron con mayor frecuencia fueron: diarrea (3,7%), dolor abdominal (3,5%), flatulencia (3,1%), cefalea (3%) y náuseas (2,2%). Menos del 1% de los pacientes sufrieron elevaciones clínicamente relevantes de ALT, AST o alteraciones en las cifras de hemoglobina. Los resultados de las biopsias gástricas de los pacientes incluidos en este estudio mostraron pocos casos de inflamación crónica, atrofia o metaplasia intestinal (no se indica en la comunicación el número exacto de casos).

Un análisis agrupando los datos del estudio de Maton y colaboradores (2000) y el de dos estudios de 6 meses de tratamiento de pacientes con esofagitis erosiva curada (un total de 519 pacientes) muestra la aparición de hiperplasias simples, lineales o micronodulares del tipo enterocromafín en un 5-12% de los pacientes en su biopsia al final del estudio frente a una frecuencia del 1-2,5% de pacientes con estas alteraciones en la biopsia basal. No se encontró ningún caso de displasia celulares, carcinoides o neoplasias del tipo enterocromafín en los pacientes estudiados (Spencer y Faulds, 2000).

Cuando esomeprazol se ha administrado conjuntamente con antibióticos en el seno de dobles y triples terapias erradicadoras del *Helicobacter pylori* la tolerancia entre los grupos tratados con esomeprazol y omeprazol fue similar (experimentaron eventos adversos el 58,5% de pacientes tratados con

esomeprazol y el 54,5% de los tratados con omeprazol en el estudio de Veldhuyzen van Zanten y cols, 2000).

C.2.- Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a esomeprazol, a benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la formulación
- Los pacientes con intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento (Ficha Técnica del Producto).

Precauciones

- En presencia de cualquier signo de alarma (pérdida de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematómesis, melena) y ante una úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso neoplásico, ya que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.
- Los pacientes tratados durante más de 1 año deben someterse a un seguimiento regular.
- Si se administra el fármaco a demanda debe instruirse al paciente para que contacten con su médico ante cualquier modificación de su sintomatología y vigilar la posible aparición de interacciones con otros fármacos. Esta precaución debe extremarse si se utiliza esomeprazol en triple terapia combinado con claritromicina (potente inhibidor del citocromo CYP3A4), especialmente si se asocian otros fármacos con potencial inhibidor de dicho citocromo como cisaprida (Ficha Técnica del Producto).

C.3.- Interacciones

- En el estudio SH-QBE-0003 (Información del Promotor) en voluntarios sanos se observó que la administración simultánea de 40 mg de esomeprazol redujo en un 45% el aclaramiento del diazepam, aunque al compararlo con estudios control se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas del diazepam únicamente a las 12 horas de la administración de este fármaco cuando normalmente las concentraciones de diazepam están por debajo del rango terapéutico. No se conoce la relevancia clínica de esta interacción ni sus repercusiones en poblaciones especiales (ancianos, hepatópatas) o en pacientes en tratamiento crónico con ambos fármacos.
- En dos estudios en voluntarios sanos se observaron aumentos pequeños, aunque estadísticamente significativos, de las concentraciones plasmáticas de fenitoína (SH-QBE-0004, SH-QBE-0032; Información del Promotor) y en un estudio en pacientes epilépticos (CSR 201; Información del Promotor) se vio un aumento del 13% de la concentración sérica media mínima de fenitoína. En este estudio no fue preciso realizar ajuste alguno de la dosis de fenitoína.
- En pacientes con tratamientos prolongados con warfarina, la administración de esomeprazol tuvo un efecto de magnitud y características similares al observado con fenitoína, pero no se observaron cambios en el efecto anticoagulante de warfarina (SH-QBE-0038; Información del Promotor).
- En el estudio SH-QBE-0040 (Información del Promotor) en el que se estudió la posible interacción entre esomeprazol y amoxicilina y claritromicina en voluntarios sanos no se apreciaron cambios en la farmacocinética de estos dos antibióticos, aunque se produjo un aumento del 50% del AUC del metabolito activo de la claritromicina, el 14-hidroxiclaritromicina, cuando se administraron simultáneamente los tres fármacos. La significación clínica de este hallazgo está por determinar. Simultáneamente la triple terapia con amoxicilina y claritromicina causó un

aumento en el AUC de esomeprazol (20 mg/12 h) de un 100%, lo que se considera es consecuencia del efecto inhibitor de claritromicina a nivel de los dos principales citocromos metabolizadores del esomeprazol. La significación clínica de este hallazgo está por determinar.

- La administración simultánea de esomeprazol 40 mg cada mañana con cisaprida 20 mg dos veces al día a voluntarios sanos no modificó la farmacocinética de esomeprazol, aunque se produjo un aumento de un 32% del AUC de cisaprida (SH-QBE-0036; Información del Promotor). El aumento medio de la $C_{m\acute{a}x}$ de cisaprida fue de un 10%, aunque en los varones este aumento fue del 20% y apenas se modificó en las mujeres. Ni en varones ni mujeres se apreciaron cambios en el intervalo QTc en este estudio.
- En dos estudios en voluntarios sanos (SH-QBE-0030, SH-QBE-0044; Información del Promotor) se han encontrado efectos importantes de los alimentos sobre la absorción de dosis únicas y repetidas de esomeprazol tanto administrado en la forma de cápsulas como de comprimidos. Con los comprimidos las reducciones del AUC fueron del 30% y de la $C_{m\acute{a}x}$ del 60%, a pesar de lo cual no se observó un cambio significativo en el efecto de esomeprazol sobre el pH.
- Esomeprazol al modificar el pH gastrointestinal puede disminuir la absorción de itraconazol y ketoconazol (Ficha Técnica del Producto).
- Esomeprazol inhibe el citocromo CYP2C19 y por lo tanto puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan por este citocromo como: citalopram, clomipramina, diazepam (ver antes), imipramina, S-mefenitoína, moclobemida, propranolol.

D) Pauta terapéutica e indicaciones

Esomeprazol está indicado en el tratamiento de:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico:
 - Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo
 - Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas

- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
- En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori*:
 - Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*
 - Prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori* (Ficha Técnica del Producto).

Los comprimidos de esomeprazol deben tragarse enteros con la ayuda de líquido. Las dosis recomendadas del fármaco son:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico:
 - Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.
 - Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas: 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 obtenido el control de los síntomas tras 4 semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando sea necesario.
- En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori*:
 - Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*: 20 mg con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días (Ficha Técnica del Producto).
- Alteración renal – No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteraciones renales, aunque la inexistencia de información acerca del uso

de este fármaco en insuficiencias renales severas hace recomendable usarlo con precaución en este tipo de pacientes.

- Alteración hepática – No se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteraciones hepáticas leve-moderadas. En pacientes con alteraciones hepáticas severas no se recomienda exceder la dosis de 20 mg.
- Ancianos - No se requiere ajuste de dosis especial en pacientes ancianos.
- Niños y adolescentes – No se dispone de información acerca de la eficacia y seguridad de esomeprazol en niños y adolescentes por lo que no debe usarse en estas poblaciones de pacientes.

E) Farmacoeconomía

Estudios de Farmacoeconomía

En el momento actual no se dispone de estudios farmacoeconómicos que comparen esomeprazol con omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones. No se ha fijado todavía el precio del producto en el mercado español.

F) Conclusiones

Esomeprazol, el enantiómero S del omeprazol, es un fármaco inhibidor de la bomba de protones que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (curación de esofagitis erosivas, tratamiento sintomático, tratamiento preventivo de recidivas, tratamiento a demanda) y como parte del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* y cicatrización de la úlcera duodenal. Su perfil de seguridad no difiere, con la información disponible hasta el momento, del de omeprazol.

En el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico la dosis de 40 mg diarios de esomeprazol (la aprobada en ficha técnica con esta indicación) fue más eficaz que la dosis de 20 mg diarios de omeprazol (la aprobada en ficha técnica con esta indicación), pero no se ha comparado las diferencias en eficacia con la dosis de 40 mg diarios de omeprazol.

La eficacia erradicadora de *Helicobacter pylori* de 40 mg diarios de esomeprazol y omeprazol es similar. En el estudio en que se evaluó este efecto se trató a los pacientes de un grupo con esomeprazol y antibióticos durante 1 semana y las 3 semanas siguientes con placebo y al grupo control con omeprazol en triple terapia 1 semana y posteriormente 3 semanas de omeprazol en monoterapia. No existen datos para poder establecer diferencias en la eficacia erradicadora de esomeprazol y omeprazol administrados en triple terapia durante sólo 1 semana, que es la pauta recomendada por los expertos y conferencias de consenso (Gisbert y cols, 2000).

Su lugar en la terapéutica vendrá establecido por su relación beneficio/precio comparativa con otros inhibidores de la bomba de protones cuando existan datos de eficacia y farmacoeconómicos que permitan realizar dicha comparación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abelo A, Andersson TB, Antonsson M et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2000 Aug;28(8):966-72.
- Andersson T, Rohas K, Hassan-Alin M et al. Pharmacokinetics (PK) and dose-response relationship of esomeprazole (E) [abstract no. 5550]. *Gastroenterology* 2000; 118(4) Suppl. 2: A1210.
- Andersson T, Bredberg E, Sunzel M, et al. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrine stimulated peak acid output (POA) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprazole (E) and R-omeprazole (R-O). [abstract no. 5551] *Gastroenterology* 2000; 118(4) Suppl 2: 1210.
- European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- Fennerty MB, Laine LA, Sugg J et al. Esomeprazole-based triple therapy is more effective than dual therapy for eradication of H pylori. *Gastroenterology* 2000; 118: A495.
- Gedda K, Scott D, Besancon M et al. Turnover of the gastric H⁺,K⁽⁺⁾-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1995 Oct;109(4):1134-41.
- Geus WP, Mathot RA, Mulder PG, Lamers CB. Pharmacodynamics and kinetics of omeprazole MUPS 20 mg and pantoprazole 40 mg during repeated oral administration in *Helicobacter pylori*-negative subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Aug;14(8):1057-64.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sáinz R, Grupo de la Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter Pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter Pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 185-95.
- Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Rohss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;56(9-10):665-70.
- Hasselgren G, Hassan-Alin M, Andersson T et al. Pharmacokinetics of esomeprazole are not affected by age: an assessment in the elderly [abstract]. *Gastroenterology* 2000; 118 Suppl. 2: A1245.
- Hunt RH, Fallone CA, Thomson ABR for the Canadian *Helicobacter* Study Group. Canadian *Helicobacter pylori* consensus conference update: infections in adults. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 213-7.
- Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (1): 27-34.
- Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. The effect of AUC y Cmax of esomeprazole on acid secretion and intragastric pH. *Gastroenterology* 2000; 118: A17.

- Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Oct;14(10):1249-58.
- Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter Pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000 Mar; 38 (3): 243-270.
- Kromer W, Kruger U, Huber R et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998 Feb;56(2):57-70.
- Kuhler TC, Fryklund J, Bergman Na et al. Structure-activity relationship of omeprazole and analogues as *Helicobacter pylori* urease inhibitors. *Med Chem* 1995 Dec 8;38(25):4906-16.
- Lambrecht N, Sachs G, Shin JM. Structural aspects of the gastric H,K ATPase: the M5/M6 domain and alpha beta association. *Acta Physiol Scand Suppl* 1998 Aug;643:147-62.
- Lind T, Rydberg L, Kyleback A et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Jul;14(7):861-7.
- Maton P, Vakil NB, Hwang C et al. Safety and efficacy of long-term treatment with esomeprazole in patients with healed erosive esophagitis (EE). *Gastroenterology* 2000; 118: A19.
- Melle-Milovanovic D, Lambrecht N, Sachs G, Shin JM. Structural aspects of the gastric H,K ATPase: the M5/M6 domain and alpha beta association. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1998 Aug;643:147-62.
- Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomised controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 656-65.
- Röhss K, Lundin C, Rydholm H, Nyman L. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than omeprazole 40 mg. *Gut* 2000; 47(Suppl 3): A63, abstract P 52 (a).
- Röhss K, Claar-Nilsson C, Rydholm H et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than lansoprazole 30 mg. *Gastroenterology* 2000; 118: A20 (b).
- Sjovall H, Hagman I, Holmberg J et al. Pharmacokinetics of esomeprazole in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118 Suppl. 2: A21.
- Spencer CM, Faulds C. Esomeprazole. *Drugs* 2000 Aug;60(2):321-9.
- Talley NJ, Venables TL, Green JBR et al. Esomeprazole 40mg and 20mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative GERD: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Gastroenterology* 2000; 118: A658.
- Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Mar 6;15(3):347-354.
- Tulassay Z, Kryszevski A, Ditsch P et al. 7-day treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *H pylori* and heals patients with DU disease. *Gastroenterology* 2000; 118: A502.

Unidad de Farmacología Clínica
Hospital General Universitario de Alicante
Dirección General para la Prestación Farmacéutica

- Vakil NB, Shaker R, Hwang C et al. Esomeprazole is effective as maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis. *Gastroenterology* 2000; 118: A22.
- Veldhuyzen van Zanten SJO, Lauritsen K, Delchier J-C et al. 7-day triple therapy with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin for H pylori eradication in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 2000; 118: A503.
- Wilder-Smith C, Röhss K, Lundin C et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than pantoprazole 40 mg. *Gastroenterology* 2000; 118: A22(a).
- Wilder-Smith C, Röhss K, Claar-Nilsson C, Rydholm H. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than rabeprazole 20 mg. *Gut* 2000; 47(Suppl 3): A63, abstract P 51(b).