

INFORME TECNICO PARA LA EVALUACION ESOMEPRAZOL

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. Solicitud de fármaco

1.1- Principio activo solicitado: ESOMEPRAZOL

1.2- Forma farmacéutica solicitada: COMPRIMIDOS DISPERSABLES

1.3- Indicación para la que se solicita: (PARA ADMINISTRACIÓN ORAL O POR Sonda)

1.4- Fecha de elaboración del informe: 15 DE MARZO 2005

2. Introducción farmacológica y clínica

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

(Los esteroisómeros son moléculas que pueden presentarse en diferentes disposiciones espaciales teniendo la misma fórmula química. Se denomina S o R dependiendo de la disposición espacial de los átomos). El omeprazol es una mezcla racémica (igual proporción de R y de S).

- **Lugar y mecanismo de acción**

Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe el enzima $H^+ K^+ -ATPasa$ (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

3. Eficacia clínica

- Indicaciones aprobadas:

Los comprimidos de Esomeprazol están indicados en:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- 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 (ERGE).

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y

- 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*.

Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE:

- cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE.
- prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo.

- Eficacia clínica

Esofagitis por reflujo

Según los datos del registro de la FDA se han realizado 4 ensayos clínicos grandes de los que, hasta el momento, se han publicado 3 de ellos. Además, se ha realizado un análisis conjunto de estos ensayos que incluye en total a 6.708 pacientes, si bien este trabajo ha sido publicado únicamente en forma de resumen o abstract. Cuando se valora la eficacia en la remisión de síntomas (ardor, regurgitación, disfagia o dolor epigástrico), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con esomeprazol 20 mg/día u omeprazol 20 mg/día. Tampoco se encuentran diferencias entre estos dos grupos en las tasas de cicatrización cuando se tiene en cuenta en el análisis el grado de gravedad inicial de los pacientes.

El aumento de dosis de esomeprazol a 40 mg/día no aumentó su eficacia de forma relevante. En los ensayos mencionados, casi el 30% de los pacientes en los que habían cicatrizado sus lesiones (comprobado endoscópicamente) tenía síntomas de ERGE. Por otro lado, no se registraron síntomas en casi la mitad de los pacientes en los que no se consiguió la cicatrización de las lesiones. Se puede decir que no hay correlación entre la cicatrización endoscópica (variable intermedia) y la desaparición de las manifestaciones clínicas.

Por otro lado, se ha publicado un ensayo con 284 pacientes que comparaba esomeprazol 40 mg/día frente a lansoprazol 30 mg/día. En este trabajo no se encontraron diferencias en el alivio sintomático ni en las tasas de cicatrización.

ERGE

En 3 ensayos se valoró a pacientes tratados por ERGE durante 4 semanas y que posteriormente volvieron a presentar síntomas de ardor durante, al menos, 6 meses. En total se evaluaron más de 2.500 individuos. Se comparó la eficacia de esomeprazol (20 ó 40 mg/día) y omeprazol 20 mg/día en la resolución de los síntomas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

En cuanto a la utilización de esomeprazol en la erradicación de *H.pylori*, no se dispone de estudios comparativos frente a omeprazol. Hay 3 ensayos en los que se utilizó el esomeprazol en asociación a claritromicina y amoxicilina en esta indicación, obteniéndose unas tasas de erradicación similares a las descritas para el omeprazol.

4. Seguridad: (similar a Omeprazol)

Efectos adversos:

Por lo general, el esomeprazol se tolera bien, tanto a dosis de 20 mg/d como de 40 mg/d. Los efectos adversos más frecuentes tras 6 meses de tratamiento son: cefalea (8%), infección respiratoria (7%), diarrea (6%), sinusitis (6%) y flatulencia (5%).

Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones, produce aumento de la gastrina sérica. Se ha relacionado la hipergastrinemia con la carcinogénesis. Sin embargo, al analizar los datos de distintos ensayos que incluyeron a un total de 1.326 pacientes con esofagitis erosiva curada tratados durante 6-12 meses con esomeprazol no se encontraron indicios de displasia o neoplasia. No obstante, se requieren ensayos a más largo plazo para confirmar estos datos.

Interacciones:

La reducción de la acidez intragástrica durante el tratamiento con esomeprazol, puede aumentar o disminuir la absorción de fármacos si el mecanismo de absorción está influido por la acidez gástrica. Al igual que ocurre cuando se administran otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con esomeprazol.

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con esomeprazol. En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. Se recomienda una monitorización al inicio y al final del tratamiento concomitante.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol (ver también apartado 4.4).

Se ha demostrado que esomeprazol no presenta efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina. Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. No es necesario ajustar la dosis de esomeprazol.

5. Coste

| Principio activo | Coste/DDD | Coste tratamiento 28 días (PVP) | Diferencia coste tratamiento 28 días |
|-------------------|-----------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Esomeprazol 20 mg | 1,48 € | 41,44 € | 32,48 € |
| Omeprazol 20 mg | 0,32 € | 8,96 € | |

5. Valoración

Esomeprazol tiene menos indicaciones autorizadas que omeprazol, entre ellas el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

Los enantiómeros de una mezcla racémica generalmente participan en la misma proporción en los efectos beneficiosos y en los efectos adversos, por lo que en estos casos no presenta ventajas administrar un enantiómero simple.

La solicitud de inclusión de Esomeprazol en la guía del hospital se basa en su posibilidad de administrar por sonda. Tanto el esomeprazol como su fármaco comparador (omeprazol, sí incluido en la guía) pueden administrarse por sonda, ya que la forma galénica de ambos lo permite.

Administración a través de sonda gástrica de esomeprazol:

1. Introducir el comprimido en una jeringa apropiada y llenar la jeringa con aproximadamente 25 mL de agua y aproximadamente 5 mL de aire. Para algunas sondas, se requiere una dispersión en 50 mL de agua para evitar que los pellets obstruyan la sonda.
2. Agitar inmediatamente la jeringa durante aproximadamente 2 minutos para dispersar el comprimido.
3. Sujetar la jeringa con la punta hacia arriba y comprobar que la punta no se ha obstruido.
4. Conectar la jeringa a la sonda a la vez que se mantiene la posición anterior.
5. Agitar la jeringa y colocarla con la punta hacia abajo. Inyectar inmediatamente 5-10 mL en la sonda. Invertir la jeringa tras la inyección y agitar (la jeringa debe mantenerse con la punta hacia arriba para evitar que se obstruya la punta).
6. Volver a poner la jeringa con la punta hacia abajo e inyectar inmediatamente otros 5-10 mL en la sonda. Repetir este procedimiento hasta vaciar la jeringa.
7. Llenar la jeringa con 25 mL de agua y 5 mL de aire y repetir el paso 5 si fuera necesario para arrastrar cualquier sedimento que quede en la jeringa. Para algunas sondas, son necesarios 50 mL de agua.

En el caso de omeprazol las cápsulas pueden abrirse ya que el omeprazol está formulado como micropellets con cubierta entérica que puede administrarse por sonda. Al administrar este agente por sonda nasogástrica, gástrica o yeyunal el riesgo de oclusión es pequeño, pero la opción del vehículo es importante. Las sondas nasogástricas depositan el fármaco en el medio ácido del estómago y requiere que los gránulos están intactos. Se recomienda que el omeprazol se

suspenda en líquidos ligeramente ácidos (zumos de manzana, yogur o leche agria), para conservar la cubierta entérica y se administra dentro de los 15-30' siguientes a la preparación.

Para la administración con sonda yeyunal, puede usarse cualquier vehículo incluso agua. Para los pacientes con sondas de alimentación de pequeño calibre, el omeprazol puede macerarse y disolverse completamente en 10 ml de bicarbonato de sodio al 8,4%, y posteriormente administrar la solución a través de la sonda.

Además, el cambio de Omeprazol por Esomeprazol o la inclusión de éste sin exclusión del primero en la guía supondría un incremento en coste tratamiento mes por paciente tratado con esomeprazol de 32,48 €.

RECOMENDACIÓN FINAL

No se considera pertinente la inclusión de Esomeprazol por los siguientes motivos:

1. No ha demostrado ser superior en eficacia ni en seguridad respecto al Omeprazol. Existiendo menos evidencia de Esomeprazol debido a su menor experiencia de uso (fármaco comercializado en el año 2001) y menor número de ensayos clínicos publicados.
 2. No aporta ventajas en la forma de administración respecto al Omeprazol, ya que ambos pueden administrarse por sonda.
 3. Está considerado como principio activo de Limitado Aporte Terapéutico (LAT) por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid.
 4. Su impacto económico en el Área (Atención especializada y Atención Primaria) es de 4,6 veces superior al Omeprazol.
7. Bibliografía
- AHFS Drug Information 2003.
 - Esomeprazol. Ficha de Novedad Terapéutica. CADIME nº4-2002
 - Formas farmacéuticas de liberación modificada. INFAC 2003;11(8):38-40
 - Ficha técnica Nexium MUPS. Laboratorio Astra-Zeneca
 - Ficha técnica Omeprazol EFG Normon. Laboratorio Normon
 - Way Yuen Huey. Administración de medicamentos por Sondas de acceso enteral. <http://www.victusinc.com/farmacia/medenter.htm>
 - Inhibidores de la bomba de protones. Indicaciones y diferencias de significación clínica. BIT 2003;3(2)
 - Esomeprazol. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2002;26(6):159-60
 - Esomeprazole. La Revue Prescrire. 2002;22(227):248-250
 - Micromedex. Evaluaciones de Omeprazol y Esomeprazol.