

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nexium 10 mg granulado gastrorresistente para suspensión oral en sobre.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene: 10 mg de esomeprazol (como sal de magnesio trihidrato).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre contiene 6,8 mg de sacarosa y 2,8 g de glucosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado gastrorresistente para suspensión oral, sobre.

Gránulos finos de color amarillo claro. Puede haber gránulos marrones visibles.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Nexium suspensión oral está indicada principalmente:

##### Población pediátrica

##### Niños de 1 a 11 años

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

- tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo confirmada mediante endoscopia.
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

##### Niños mayores de 4 años

En combinación con antibióticos en el tratamiento de la úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*

##### Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

Para indicaciones en pacientes a partir de 12 años de edad debe consultarse la ficha técnica de Nexium mups comprimidos gastrorresistentes.

La suspensión oral de Nexium también puede utilizarse en pacientes con dificultades para tragar Nexium comprimidos gastrorresistentes dispersados en agua.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Población pediátrica

*Niños de 1 a 11 años de edad con un peso corporal de  $\geq 10$  kg*

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

- *Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo confirmada mediante endoscopia*  
Peso  $\geq 10$ - < 20\_kg: 10\_mg una vez al día durante 8\_semanas.

Peso  $\geq$  20\_kg: 10\_mg ó 20\_mg una vez al día durante 8\_semanas.

- *Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*  
10\_mg una vez al día durante un periodo de hasta 8\_semanas.

No se han estudiado dosis superiores a 1 mg/kg/día.

#### Niños mayores de 4 años

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

Al seleccionar la terapia de combinación adecuada, se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales nacionales, regionales y locales respecto a la resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (comúnmente 7 días, pudiendo alargarse en ocasiones hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos.

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La recomendación posológica es:

Peso	Posología
<30 kg	Combinación con dos antibióticos. Nexium 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal se administran todos juntos dos veces al día durante una semana.
30 – 40 kg	Combinación con dos antibióticos. Nexium 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal se administran todos juntos dos veces al día durante una semana.
>40 kg	Combinación con dos antibióticos. Nexium 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg se administran todos juntos dos veces al día durante una semana.

#### Niños menores de 1 año de edad

La experiencia del tratamiento con esomeprazol en niños <1 año es limitada por lo que no se recomienda el tratamiento (ver sección 5.1).

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

La posología en pacientes desde los 12 años de edad se detalla en la ficha técnica de Nexium mups comprimidos gastrorresistentes.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes  $\geq$  12 años de edad con alteración hepática severa, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de Nexium. Para niños de 1 a 11 años de edad con insuficiencia hepática grave, no se debe exceder de una dosis máxima de 10 mg (ver sección 5.2).

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

### Forma de administración

Para preparar una dosis de 10 mg, vaciar el contenido de un sobre de 10 mg en un vaso con 15 ml de agua. Para preparar una dosis de 20 mg, vaciar el contenido de dos sobres de 10 mg en un vaso con 30 ml de agua. No utilice agua carbonatada. Remover el contenido hasta que se hayan dispersado los gránulos y dejar unos minutos hasta que espese. Volver a remover y beber en el plazo de 30 minutos. Los gránulos no deben ser masticados ni triturados. Enjuague el vaso con 15 ml de agua para recoger todos los gránulos.

Para pacientes que tengan colocada una sonda nasogástrica o gástrica: ver instrucciones de preparación y administración en la sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

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

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con Nexium puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

#### Utilización a largo plazo

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año), deben ser objeto de un seguimiento regular. El tratamiento a largo plazo está indicado para adultos y adolescentes (a partir de 12 años, ver sección 4.1).

#### Tratamiento a demanda

Se debe instruir a los pacientes en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia. No se ha estudiado el tratamiento a demanda en niños y, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

#### Erradicación de *Helicobacter pylori*

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre fármacos para todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

#### Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* (ver sección 5.1).

#### Absorción de la vitamina B12

Esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. En el tratamiento a largo plazo, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12.

#### Hipomagnesemia

Se han notificado casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden tener lugar manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma insidiosa y podrían

pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la suplementación con magnesio y la suspensión del IBP.

En pacientes para los que se espera que estén en tratamiento prolongado o para aquellos que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), el profesional sanitario deberá valorar la medida de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

#### Riesgo de fracturas

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores reconocidos de riesgo. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fracturas entre un 10-40%. Parte de este aumento podría ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberán recibir tratamiento de acuerdo a las guías clínicas en vigor y deberán asegurarse una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

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

#### Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol (ver sección 4.5). La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol (ver sección 4.5).

#### Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

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

Los pacientes deben ser asesorados de los signos y síntomas de la reacción cutánea grave EM/SSJ/NET/DRESS, y deben solicitar inmediatamente asesoramiento médico de su doctor al observar signos o síntomas indicativos.

El tratamiento con esomeprazol debe suspenderse inmediatamente si se presentan signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se debe prestar atención médica/supervisión estrecha adicional según sea necesario.

No se debe volver a exponer a los pacientes con EM/SSJ/NET/DRESS.

#### Advertencias sobre excipientes

##### Sacarosa y glucosa

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

##### Interferencia con pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

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

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

###### *Inhibidores de la proteasa*

Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía la inhibición del CYP 2C19.

Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$ ). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente un 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir (ver sección 4.4) y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (ver sección 4.3).

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

###### *Metotrexato*

Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con IBPs. Se debe considerar una retirada temporal de esomeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

###### *Tacrolimus*

Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de tacrolimus.

#### *Medicamentos con absorción pH-dependiente*

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada 10 sujetos). Rara vez se ha notificado de la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes ancianos. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

#### *Medicamentos metabolizados por CYP2C19*

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con medicamentos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

#### *Diazepam*

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

#### *Fenitoína*

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

#### *Voriconazol*

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y la  $AUC_t$  del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

#### *Cilostazol*

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la  $C_{max}$  y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

#### *Cisaprida*

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

#### *Warfarina*

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

#### *Clopidogrel*



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

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

Se han notificado datos inconsistentes de las implicaciones clínicas de la interacción PK/PD de esomeprazol en relación con acontecimientos cardiovasculares mayores en estudios observacionales y clínicos. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

#### *Medicamentos investigados sin interacción clínica relevante*

##### *Amoxicilina y quinidina*

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

##### *Naproxeno o rofecoxib*

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

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

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

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), duplicó la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC<sub>t</sub> un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado para adultos y adolescentes (a partir de 12 años, ver sección 4.1).

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

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

#### Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

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

### Embarazo

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

efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

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

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

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

La influencia de Nexium sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se han notificado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras) (ver sección 4.8). No debe conducir ni usar máquinas si nota alguno de estos efectos.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas son algunas de las reacciones adversas que han sido notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos (y también desde el uso post-comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para las diferentes formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

#### Tabla de reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción Adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy raras	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatraemia



<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción Adversa</b>
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcaemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos de sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes	Sequedad de boca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con trastorno hepático previo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
	Frecuencia no conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)
	Raras	Artralgia, mialgia
	Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### 4.9. Sobredosis

Hasta la fecha, existe una experiencia muy limitada con la ingestión de sobredosis de forma deliberada. Los síntomas descritos en conexión con 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no provocaron ninguna reacción. No se conoce antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez, inhibidor de la bomba de protones, código ATC: A02B C05

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

#### 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.

#### Efectos farmacodinámicos

Tras la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el inicio del efecto se produce en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la media de la secreción ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina, determinada a las 6-7 horas de la administración en el quinto día, disminuye en un 90%.

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se mantiene por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue del 76%, 54% y 24%, respectivamente, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con 20 mg de esomeprazol. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

Empleando el AUC como parámetro subrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

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

Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado tanto en niños como en adultos un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

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

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

### Población pediátrica

#### *ERGE – de 1 a 11 años de edad*

En un estudio multicéntrico de grupo paralelos, 109 pacientes pediátricos (de 1 a 11 años de edad) con ERGE confirmada mediante endoscopia fueron tratados con Nexium una vez al día durante un periodo de hasta 8 semanas para evaluar la seguridad y tolerabilidad. La dosificación por peso del paciente fue la siguiente:

Peso <20 kg: tratamiento una vez al día con esomeprazol 5 mg o 10 mg

Peso ≥ 20 kg: tratamiento una vez al día con esomeprazol 10 mg o 20 mg

Se categorizó a los pacientes mediante endoscopia para determinar la presencia o ausencia de esofagitis erosiva.

Cincuenta y tres pacientes presentaron esofagitis erosiva al inicio. De los 45 pacientes a los que se les realizó una endoscopia de seguimiento, en 42 (93,3%) de ellos se curó la esofagitis erosiva (88,9%) o mejoró (4,4%) tras 8 semanas de tratamiento.

#### *ERGE – de 0 a 11 meses de edad*

En un estudio controlado con placebo (98 pacientes de entre 1-11 meses de edad) se evaluaron la eficacia y la seguridad en pacientes con signos y síntomas de ERGE. Se administró esomeprazol 1 mg/kg una vez al día durante 2 semanas (fase abierta) y se incluyeron 80 pacientes durante otras 4 semanas adicionales (fase doble ciego, tratamiento – fase de retirada). No hubo diferencias significativas entre esomeprazol y placebo para la variable principal de valoración, medida como el tiempo hasta la discontinuación debido al empeoramiento de los síntomas.

En un estudio controlado con placebo (52 pacientes menores de 1 mes) se evaluaron la eficacia y la seguridad en pacientes con síntomas de ERGE. Se administró esomeprazol 0,5 mg / kg una vez al día durante un mínimo de 10 días. No hubo diferencias significativas entre esomeprazol y placebo en la variable principal de valoración, medida como el cambio de los niveles basales del número de acontecimientos de síntomas de ERGE.

Los resultados de los estudios pediátricos indican también que esomeprazol 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg en <1 mes de edad y de 1 a 11 meses de edad, respectivamente, redujo el porcentaje medio de tiempo con un pH intra-esofágico <4.

El perfil de seguridad parece ser similar al observado en adultos.

En un estudio en pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años) que recibían tratamiento a largo plazo con IBPs, el 61% de ellos desarrolló grados menores de hiperplasia de las células ECL sin significado clínico conocido, y sin desarrollo de gastritis atrófica o de tumores carcinoides.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico. La conversión *in vivo* al isómero-R es insignificante. La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose niveles plasmáticos máximos aproximadamente tras 1-2 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% tras la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y del 68%, respectivamente. La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque esto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

### Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio en sujetos sanos es aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. Esomeprazol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas.

### Metabolismo o Biotransformación

Esomeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo de esomeprazol depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxil y desmetil de esomeprazol. La parte restante depende de otro isoformo específico, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

### Eliminación

Los parámetros que se indican a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos metabolizadores rápidos, con un enzima CYP2C19 funcional.

El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 l/h tras una dosis única y de aproximadamente 9 l/h tras la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es aproximadamente de 1,3 horas tras la administración repetida una vez al día. Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día. Los principales metabolitos de esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto, en las heces. En la orina se encuentra menos del 1% del fármaco original.

### Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética del esomeprazol se ha estudiado en dosis de hasta 40 mg dos veces al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este

aumento es dosis-dependiente y más acusado en el AUC que el proporcional a la dosis tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y de la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico causada probablemente por una inhibición del enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona.

### Poblaciones especiales de pacientes

#### Metabolizadores lentos

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

#### Género

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

#### Insuficiencia hepática

El metabolismo de esomeprazol en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada puede alterarse. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con disfunción hepática severa, originando una duplicación del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder de un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran tendencia a acumularse con la administración una vez al día.

#### Insuficiencia renal

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Población pediátrica

##### *Adolescentes 12-18 años:*

Tras la administración de dosis repetidas de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco ( $t_{max}$ ) en sujetos de 12 a 18 años fueron similares a los obtenidos en adultos con ambas dosis de esomeprazol.

##### *Niños 1-11 años:*

Tras la administración de dosis repetidas de 10 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) fue similar en el intervalo de edades comprendidas entre 1 y 11 años y similar a la exposición observada con la dosis de 20 mg en adolescentes y adultos.

Tras la administración de dosis repetidas de 20 mg de esomeprazol, la exposición total (AUC) fue mayor en sujetos de 6 a 11 años en comparación con la misma dosis en adolescentes y adultos.

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial

carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero que se vieron en animales, a niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico, fueron las siguientes:

Los estudios de carcinogenicidad en la rata con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan tras el tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción ácida gástrica. Tras la administración de esomeprazol en ratas y perros jóvenes durante un periodo de hasta 3 meses, no se observaron hallazgos nuevos o inesperados de toxicidad en comparación con los animales adultos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

*Gránulos de esomeprazol:*

Monoestearato de glicerol 40-55

Hidroxipropil celulosa

Hipromelosa

Estearato de magnesio

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión al 30%

Polisorbato 80

Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz)

Talco

Citrato de trietilo

*Gránulos de excipiente:*

Ácido cítrico anhidro (para ajuste del pH)

Crospovidona

Glucosa

Hidroxipropil celulosa

Óxido de hierro amarillo (E172)

Goma xantán

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

Debe emplearse en el plazo de 30 minutos tras la reconstitución.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Envase con 28 sobres o 30 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Sobres (conteniendo gránulos): Laminado compuesto por tres capas: polietileno tereftalato (PET), aluminio, polietileno de baja densidad (LDPE) que protege los gránulos de la humedad.



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

Ninguna especial para su eliminación.

Pacientes con sonda nasogástrica o gástrica

1. Para una dosis de 10 mg, añadir el contenido de un sobre de 10 mg en 15 ml de agua.
  2. Para una dosis de 20 mg, añadir el contenido de dos sobres de 10 mg en 30 ml de agua.
  3. Agitar.
  4. Dejar unos minutos para que espese.
  5. Agitar de nuevo.
  6. Llenar una jeringa con la suspensión.
  7. Inyectar a través de la sonda entérica, (tamaño francés 6 o -mayor), al estómago en el plazo de 30 minutos tras la reconstitución.
  8. Volver a llenar la jeringa con 15 ml de agua, para una dosis de 10 mg y 30 ml para una dosis de 20 mg.
  9. Agitar y arrastrar cualquier sedimento que quede desde la sonda entérica hacia el estómago.
- Cualquier resto de suspensión no utilizada debe ser eliminada.

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

Grünenthal Pharma, S.A.

Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, España

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

69.980

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

Fecha de la primera autorización: 23 Julio 2008

Fecha de la última renovación: 23 Mayo 2011

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

Mayo 2025

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