



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-53269304-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-53269304-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEXIUM / ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) 20 mg – 40 mg; GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL, ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) 10 mg; aprobada por Certificado N° 49.245.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., de la Especialidad Medicinal denominada NEXIUM / ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) 20 mg – 40 mg; GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL, ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrantes en los documentos: Comprimido recubierto: IF-2020-03488097-APN-DERM#ANMAT – Granulado Gastrorresistente para suspensión oral: IF-2020-03487612-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en los documentos: Comprimido recubierto: IF-2020-03489358-APN-DERM#ANMAT – Granulado Gastrorresistente para suspensión oral: IF-2020-03488915-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.245, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-53269304-APN-DGA#ANMAT



PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

NEXIUM® 20 mg y 40 mg
ESOMEPRAZOL 20 mg y 40 mg
 Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto **NEXIUM® 20 mg** contiene: Esomeprazol 20 mg (como Esomeprazol magnésico trihidrato). Excipientes: Celulosa microcristalina, Copolímero del ácido metacrílico, Azúcar, Hipromelosa, Talco, Trietilcitrate, Hidroxipropilcelulosa, Crospovidona, Macrogol 6000, Dióxido de titanio, Monoestearato de glicerilo, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Estearil fumarato de sodio, Parafina, Óxido de hierro rojo CI 77491, Óxido de hierro amarillo CI 77492.

Cada comprimido recubierto **NEXIUM® 40 mg** contiene: Esomeprazol 40 mg (como Esomeprazol magnésico trihidrato). Excipientes: Celulosa microcristalina, Copolímero del ácido metacrílico, Azúcar, Hipromelosa, Talco, Trietilcitrate, Hidroxipropilcelulosa, Crospovidona, Macrogol 6000, Dióxido de titanio, Monoestearato de glicerilo, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Estearil fumarato de sodio, Parafina, Óxido de hierro rojo CI 77491.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: A02B C05

Inhibidor de la bomba de protones.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

NEXIUM® está indicado para:

Adultos

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para prevenir recidivas.
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para la erradicación de Helicobacter pylori:

- curación de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

Pacientes que requieren una terapia continua con antiinflamatorios no esteroideos (AINES):

- Curación de úlceras gástricas asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroideos.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con riesgo.


Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía i.v. del re sangrado de úlceras pépticas.

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison

Adolescentes desde los 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

-tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva.


 FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 C.N. 15677 - M.P. 20180



-tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas.
 -tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori.

Niños entre 1-11 años:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

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

Niños mayores de 4 años

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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

Lugar y mecanismo de acción:

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

Efecto sobre la secreción ácido gástrica:

Después de la dosis oral con Esomeprazol de 20 mg y 40 mg, el inicio del efecto ocurre en el transcurso de una hora. Después de la administración repetida con 20 mg de Esomeprazol una vez al día durante 5 días, el promedio pico de secreción ácida después de la estimulación de pentagastrina disminuye un 90% al medirla 6-7 horas después de la dosis el quinto día.

Después de 5 días de administración oral con 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, en pacientes ERGE sintomático, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 horas y 17 horas de las 24 horas del día, respectivamente. La proporción de pacientes que mantienen un pH intragástrico superior a 4 durante por lo menos 8, 12 y 16 horas fueron de 76%, 54% y 24% respectivamente para Esomeprazol 20 mg. Las proporciones correspondientes para Esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

Al utilizar el AUC como parámetro sustituto para la concentración plasmática, se mostró una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida:

La curación de la esofagitis por reflujo con Esomeprazol 40 mg ocurre en aproximadamente el 78% de los pacientes después de 4 semanas, y en el 93% después de las 8 semanas.

Una semana de tratamiento con Esomeprazol 20 mg dos veces al día y antibióticos adecuados, son efectivos para la erradicación exitosa de *H. Pylori* en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Después de una semana de tratamiento de erradicación en úlcera duodenal no complicada no es necesaria la subsecuente monoterapia con drogas antisecretoras para la curación efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas.

En un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con úlcera péptica con sangrado confirmada a través de una endoscopia caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10%, respectivamente) fueron randomizados para recibir solución para infusión de NEXIUM® (n=375) o placebo (n=389). Seguimiento de la



hemostasia endoscópica, los pacientes también recibieron 80 mg de Esomeprazol por infusión intravenosa durante 30 minutos seguido de una infusión continua de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Al cabo del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron 40 mg de NEXIUM® en modalidad abierta por vía oral durante 27 días para la supresión de la acidez. La incidencia de resangrado dentro de los 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con NEXIUM® comparado con el 10,3% para el grupo con placebo. A los 30 días del post-tratamiento, la incidencia de resangrado en el grupo tratado con NEXIUM® versus el tratado con placebo fue del 7,7% versus 13,6%.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:

Durante el tratamiento con medicamentos antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. La Cromogranina A (CgA) también aumenta debido al descenso de la acidez gástrica. Los niveles de CgA aumentados pueden interferir con las investigaciones en tumores neuroendocrinos. Los informes de la literatura indican que debe suspenderse el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones al menos 5 días antes de la medición de la CgA. Si los niveles de CgA y de gastrina no se han normalizado tras 5 días, las mediciones deben repetirse 14 días después de la supresión del tratamiento con esomeprazol.

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 drogas antisecretoras, se ha informado leve aumento en la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida y son benignos y resultan ser reversibles.

La disminución de acidez gástrica debido a cualquier medio incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento gástrico de las bacterias generalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

En dos estudios con ranitidina como activo comparativo, NEXIUM® demostró un mejor efecto en la curación de úlceras gástricas en pacientes que utilizan AINES, incluyendo AINES selectivos de la COX-2.

En dos estudios con placebo comparador, NEXIUM® demostró un mejor efecto en la prevención de úlceras gástrica y duodenal en pacientes que utilizan AINES (con edades mayores de 60 años y/o con úlceras previas) incluyendo los AINES inhibidores selectivos de la COX-2.

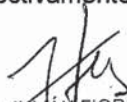
Población pediátrica:

En un estudio con pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años de edad) que reciben tratamiento a largo plazo con IBP, el 61% de los niños desarrollo grados menores de hiperplasia de células ECL sin significancia clínica conocida y sin desarrollo de gastritis atrófica o tumores carcinoides.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción y distribución:

El Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica. La conversión *in vivo* al isómero R es insignificante. La absorción del Esomeprazol es rápida, con niveles plasmáticos máximos que ocurren aproximadamente 1-2 horas luego de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% después de una dosis única de 40 mg y aumenta al 89% después de repetidas administraciones una vez al día. Para Esomeprazol 20 mg, los valores correspondientes son 50% y 68%, respectivamente. El


FARM. JULIÁN FIORI
IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180



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

La ingestión de alimentos demora y disminuye la absorción del Esomeprazol aunque esto no tiene influencia significativa sobre el efecto del Esomeprazol en la acidez intragástrica.

Metabolismo y eliminación:

El Esomeprazol se metaboliza completamente mediante el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del Esomeprazol depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los hidroxí y desmetil metabolitos del Esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de Esomeprazol sulfona, el principal metabolito en plasma.

Los parámetros que figuran a continuación reflejan principalmente las farmacocinéticas en los individuos metabolizadores extensivos con la enzima funcional CYP2C19.

El clearance plasmático total es de aproximadamente 17 l/h después de una dosis única y de aproximadamente 9 l/h después de repetidas administraciones. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas después de repetidas dosis una vez al día. Se ha estudiado la farmacocinética del Esomeprazol en dosis de hasta 40 mg dos veces al día.

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumenta con repetidas administraciones de Esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y produce un aumento del AUC más que proporcional respecto de la dosis después de la administración repetida. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y el clearance sistémico probablemente causado por la inhibición de la enzima CYP2C19 por el Esomeprazol y/o su metabolito sulfona. El Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración de una vez al día.

Los principales metabolitos del Esomeprazol no tienen efectos sobre la secreción ácido gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de Esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces. Menos del 1% de la droga intacta se halla en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes:

Aproximadamente el 2,9% \pm 1.5% de la población carece de la enzima CYP2C19 y se denominan metabolizadores pobres. Es probable que en estos individuos el metabolismo del Esomeprazol sea catalizado principalmente por CYP3A4. Después de repetidas administraciones de una vez al día de 40 mg de Esomeprazol, el área promedio bajo la curva de concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores pobres que en pacientes que tienen la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente en un 60%.

Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del Esomeprazol.

El metabolismo del Esomeprazol no se modifica significativamente en los pacientes ancianos (71-80 años de edad).

Después de una dosis única de 40 mg de Esomeprazol, el área promedio bajo la curva de concentración plasmática-tiempo es de aproximadamente un 30% mayor en las mujeres que en los hombres. No se observan diferencias en relación con el sexo después de repetidas administraciones de una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología del Esomeprazol.

Disfunciones orgánicas:

El metabolismo del Esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede deteriorarse. La velocidad metabólica disminuye en pacientes con disfunción hepática severa lo que resulta en el duplicado del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del Esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes



con disfunción severa. El Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran una tendencia a acumularse con una dosis de una vez al día.

No se realizaron estudios en pacientes con disminución de la función renal. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del Esomeprazol pero no de la eliminación de la droga intacta, no se espera que el metabolismo del Esomeprazol cambie en pacientes con deterioro de la función renal.

Población pediátrica:

Adolescentes de 12 a 18 años de edad:

Luego de la administración repetida de la dosis de 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de la droga (t_{max}) en 12 a 18 años de edad fueron similares a los de los adultos para ambas dosis de Esomeprazol.

Datos preclínicos de seguridad:

Los estudios preclínicos vinculantes no revelan un peligro en particular para los seres humanos en base a los estudios convencionales de toxicidad repetida de la dosis, genotoxicidad, y toxicidad en la reproducción. Estudios carcinogénicos en la rata con la mezcla racémica mostraron hiperplasia de la célula ECL gástrica y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de la hipergastrinemia pronunciada y sostenida secundaria a la reducida producción del ácido gástrico y se observan después del tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción del ácido gástrico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Los comprimidos deben ingerirse enteros con líquido. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

Para los pacientes que tienen dificultad al ingerirlos, los comprimidos pueden también disolverse en medio vaso de agua sin gas. No se deben usar otros líquidos debido a que el recubrimiento entérico puede diluirse. Agitar hasta que los comprimidos se desintegren y beber el líquido con los gránulos inmediatamente o dentro de los 30 minutos. Enjuagar el vaso con medio vaso de agua y beber. Los gránulos no deben masticarse ni triturarse.


Para los pacientes que no pueden tragar, los comprimidos pueden disolverse en agua sin gas y administrarse mediante sonda nasogástrica. Es importante probar cuidadosamente que la jeringa y la sonda seleccionadas sean adecuadas. Para las instrucciones de administración ver "*Instrucciones para su uso*".

Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo:

40 mg una vez al día durante 4 semanas


FARM JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.



Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no se ha curado o que presentan síntomas persistentes.

Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas:

20 mg una vez al día.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se logra el control de los síntomas después de cuatro semanas, deben realizarse estudios complementarios. Una vez que los síntomas cedieron, el control de los síntomas subsecuentes puede lograrse mediante el uso de un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día. Los adultos pueden utilizar un régimen de 20 mg una vez al día administrado según las necesidades. En pacientes tratados con AINES con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda utilizar un régimen de administración según las necesidades para seguir controlando los síntomas.

Adultos:

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

- curación de la úlcera duodenal asociada a Helicobacter pylori y
- prevención de la recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas con Helicobacter pylori

20 mg de NEXIUM® con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días

Pacientes que requieren terapia continua con AINES: Curación de úlceras gástricas asociadas a terapias con AINES: la dosis usual es 20 mg una vez por día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.

Prevención de úlceras gástrica y duodenal asociadas a terapias con AINES en pacientes de riesgo: 20 mg una vez al día.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía I.V. del re sangrado de úlceras pépticas: 40mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención inducida por vía I.V. del re sangrado de úlcera pépticas.

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison:

La dosis inicial recomendada es NEXIUM® 40 mg dos veces al día. La dosificación debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse tanto como se indique clínicamente. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes puede controlarse con dosis entre 80 y 160 mg de Esomeprazol diarios. Con dosis de más de 80 mg diarios, la dosis puede dividirse y administrarse dos veces al día.

Adolescentes desde los 12 años:

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori:



Al escoger una terapia de combinación apropiada, se deben considerar las guías nacionales, regionales y locales oficiales respecto de la resistencia bacteriana, duración del tratamiento (generalmente 7 días pero algunas veces hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

Peso	Posología
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.

Población pediátrica:

NEXIUM[®] está indicado para la ERGE en niños de 1 a 11 años.

En este grupo etario se puede también utilizar los gránulos para suspensión oral **NEXIUM**[®] 10 mg, así como también puede ser utilizada por pacientes (adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad) que tengan dificultad para tragar los comprimidos dispersos gastroresistentes de **NEXIUM**[®].

Niños de 1 a 11 años con un peso corporal \geq 10kg:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo comprobado por medio de endoscopia:

Peso \geq 10 - < 20 kg; 10 mg una vez por día durante 8 semanas.

Peso \geq 20 kg: 10 mg o 20 mg una vez por día durante 8 semanas.

Tratamiento sintomático de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

10 mg una vez por día por un período de hasta 8 semanas.

Las dosis superiores a 1 mg/kg/día no han sido estudiadas.

Niños mayores de 4 años

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori:

Al escoger una terapia de combinación apropiada, se deben considerar las guías nacionales, regionales y locales oficiales respecto de la resistencia bacteriana, duración del tratamiento (generalmente 7 días pero algunas veces hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos.

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

Peso	Posología
<30 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg peso corporal y claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal son administrados de manera concomitante 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 peso corporal son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.
>40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 1 año de edad

La experiencia sobre el tratamiento con Esomeprazol en lactantes <1 años es limitada, por lo tanto no se recomienda el tratamiento (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Disfunción renal:



No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, tales pacientes deben tratarse con precaución (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Disfunción hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Para pacientes con insuficiencia hepática severa, no se debe exceder la dosis máxima de NEXIUM® de 20 mg (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Pacientes ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

Administración a través de sonda gástrica

1. Colocar el comprimido en una jeringa adecuada y llenar la jeringa con aproximadamente 25 ml de agua y alrededor de 5 ml de aire.
Para algunas sondas, la dilución en 50 ml de agua es necesaria para prevenir que los gránulos obstruyan la sonda.
2. Agitar inmediatamente la jeringa durante alrededor de 2 minutos para diluir el comprimido.
3. Sostener la jeringa con la punta hacia arriba y controlar que la punta no esté obstruida.
4. Unir la jeringa a la sonda mientras mantiene la posición anterior.
5. Agitar la jeringa y posicionarla con la punta hacia abajo. Inmediatamente inyectar 5-10 ml en la sonda. Invertir la jeringa después de la inyección y agitarla (la jeringa debe sostenerse con la punta hacia arriba y evitar que la punta se obstruya).
6. Girar la jeringa para que quede la punta hacia abajo e inmediatamente inyectar otros 5-10 ml en el tubo. Repetir este procedimiento hasta que la jeringa se vacíe.
7. Llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repetir el paso 5 si fuera necesario enjuagar cualquier sedimento que haya quedado en la jeringa. Para algunas sondas, se necesitan 50 ml de agua.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al Esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro componente de la formulación.

Esomeprazol no debe administrarse con nelfinavir (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

En presencia de cualquier síntoma alarmante (por ejemplo una significativa pérdida de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o se confirma úlcera gástrica, se debe descartar la neoplasia, debido a que el tratamiento con NEXIUM® puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico.

Uso a largo plazo

Los pacientes bajo un tratamiento a largo plazo (en especial aquellos tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia regular.

Tratamiento a demanda

Se debe instruir a los pacientes bajo tratamiento a demanda que contacten a su médico si sus síntomas cambian de naturaleza. Al prescribir Esomeprazol para un tratamiento según las necesidades, se deben considerar las implicancias de interacciones con otros medicamentos, debido a que las concentraciones plasmáticas del Esomeprazol pueden fluctuar (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).



de osteoporosis deben recibir cuidados de acuerdo a las guías clínicas actuales y deben tener 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 pocos 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 de la salud debe considerar la interrupción del tratamiento con **NEXIUM®**. El LECS después del tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones, puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El incremento en el nivel de la CgA puede interferir con la prueba de tumores neuroendocrinos. Para evitar estas interferencias, el tratamiento con esomeprazol se debe suspender al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al rango 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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Los estudios de interacciones solo fueron realizados en adultos.

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas:

Productos medicinales con absorción dependiente de pH:

La supresión de la acidez gástrica durante el tratamiento con Esomeprazol y otros IBPs puede disminuir o aumentar la absorción de los productos medicinales cuya absorción sea dependiente del pH gástrico. Al igual que con otros productos medicinales que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con Esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina un 10% (hasta un 30% en dos de diez sujetos). Rara vez se reportó toxicidad por digoxina. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se administra esomeprazol en altas dosis en pacientes ancianos. Se debe reforzar el control terapéutico de fármaco de la digoxina.

Inhibidores de la proteasa

Se reportó que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No siempre se conoce la importancia clínica y los mecanismos más allá de las interacciones reportadas. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son mediante la inhibición de la enzima CYP 2C19. Para atazanavir y nefinavir, se reportaron niveles séricos disminuidos al administrar junto con omeprazol, no recomendándose 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 el 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 30% en la exposición al atazanavir comparado con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el



AUC, C_{max} y C_{min} de nelfinavir en aproximadamente 36-39% y el AUC, C_{max} y C_{min} para el metabolito M8 farmacológicamente activo en aproximadamente 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se reportaron aumentos en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol no presentó impacto alguno sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con Esomeprazol 20 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las características farmacocinéticas del omeprazol y Esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con Esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante con Esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Drogas metabolizadas por CYP2C19:

El Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Esomeprazol. De este modo, cuando se combina Esomeprazol con las drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc, las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol para una terapia según necesidades.

Diazepam

La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el clearance del diazepam, sustrato de la 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 monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se empieza o termina el tratamiento con Esomeprazol.

Voriconazol

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

Warfarina

La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol a los pacientes tratados con warfarina, en un estudio clínico, mostró que los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, se informaron, luego de la comercialización, pocos casos aislados de aumento de RIN de significancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitoreo cuando se inicia y finaliza el tratamiento concomitante durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Cilostazol

Tanto el omeprazol como el Esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la C_{max} y el AUC del cilostazol a 18% y 26% respectivamente, y los de uno de sus metabolitos activos en 29% y 69% respectivamente.

Cisaprida

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación de la vida media de eliminación (t_{1/2}) del 31% pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc levemente prolongado que se observa después de la administración de cisaprida sola, no fue más prolongado cuando



se suministró cisaprida en combinación con Esomeprazol (ver también *Advertencias y precauciones*).

Amoxicilina y quinidina

El Esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib

Los estudios que evalúan la administración concomitante de Esomeprazol y con el naproxeno o rofecoxib no identificaron ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante estudios a corto plazo.

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 diaria) 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).

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

Tacrolimus

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

Metotrexato

Cuando se administra junto a IBPs, se reportaron aumentos de los niveles del metotrexato en algunos pacientes. Se debe considerar retirar temporariamente el esomeprazol cuando se administran altas dosis de metotrexato.

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de Esomeprazol:

Medicamentos inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4

El Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), produjo una duplicación del AUC del Esomeprazol. La administración concomitante de Esomeprazol y de un fármaco que inhibe tanto la CYP2C19 como la CYP3A4 puede dar como resultado una duplicación de la exposición al Esomeprazol. El voriconazol inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 aumentaron el AUC_T en un 280% del omeprazol. Por lo general, no se requiere un ajuste de dosis de Esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, se debe considerar un aumento de dosis en pacientes con deterioro hepático severo y cuando si se indica un tratamiento a largo plazo.

Medicamentos inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4



Los fármacos conocidos por inducir las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 o ambas (como rifampicina y Hierba de San Juan) pueden llevar a niveles séricos reducidos de Esomeprazol aumentando el metabolismo del Esomeprazol.

Embarazo y Lactancia:

Para **NEXIUM®**, los datos clínicos de exposición durante el embarazo son insuficientes. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica de omeprazol, que incluyen una cantidad de embarazos con exposición al medicamento, no indican efectos de malformaciones o fetotóxicos. 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 efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al prescribirlo a mujeres embarazadas.

Se desconoce si Esomeprazol se excreta en la leche materna humana. No se han realizado estudios en mujeres durante el período de lactancia. Por lo tanto, **NEXIUM®** no debe usarse durante el amamantamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:

Esomeprazol tiene poca influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se han reportado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras)(ver reacciones adversas). Si los pacientes son afectados por alguno de estos síntomas, no deben conducir ni usar máquinas,

REACCIONES ADVERSAS:

Se han identificado o se sospecha de las siguientes reacciones adversas para el Esomeprazol en el programa de estudios clínicos y post-comercialización. Ninguna estuvo relacionada con la dosis. Las reacciones se clasifican de acuerdo con la frecuencia: muy frecuente >1/10; frecuente \geq 1/100 a <1/10; poco frecuente \geq 1/1000 a <1/100; rara \geq 1/10000 a <1/1000; muy rara <1/10000; desconocida (no puede ser estimado desde los datos disponibles)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Raros: leucopenia, trombocitopenia.

Muy raro: agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raro: reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción anafiláctica/ shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuente: edema periférico.

Raro: hiponatremia.

Desconocida: hipomagnesemia (ver *Advertencias y precauciones*); la hipomagnesemia severa puede correlacionarse con hipocalcemia. Hipomagnesemia, que puede también estar asociada con hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: insomnio.

Raro: agitación, confusión, depresión.

Muy raro: agresión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: mareos, parestesia, somnolencia.

Raro: disgeusia.

Trastornos oculares:

Raro: visión borrosa.



Trastornos auditivos y de laberinto:

Poco frecuente: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)

Poco frecuente: boca seca.

Raro: estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Desconocida: colitis microscópica.

Trastornos hepato biliares:

Poco frecuente: aumento de enzimas hepáticas.

Raro: hepatitis con o sin ictericia.

Muy raro: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Trastornos del tejido subcutáneo y piel:

Poco frecuentes: dermatitis, prurito, erupción, urticaria.

Raro: alopecia, fotosensibilidad.

Muy raro: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Desconocida: Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver *Advertencias y precauciones*)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuente: fractura de cadera, muñeca o columna (ver *Advertencias y precauciones*).

Raro: artralgia, mialgia.

Muy raro: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raro: nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo:

Muy raro: ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Raro: malestar, aumento del sudor.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: *Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.*

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS:

Existe experiencia muy limitada hasta la fecha con respecto a la sobredosis deliberada. Los síntomas descritos en relación a 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis únicas de 80 mg de Esomeprazol no produjeron efectos anormales. Se desconoce un antídoto específico. El Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar medidas generales de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:



Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo: 1, 2, 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos para uso exclusivo hospitalario.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Suecia. S-15185, Södertälje, Suecia.

Acondicionamiento primario y secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.245. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión: Mayo 2019

Disposición ANMAT Nro.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-53269304- ASTRAZENECA - Prospectos Comprimidos - Certificado N49245

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:28:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:28:46 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

NEXIUM®

ESOMEPRAZOL 10 mg

Granulado gastroresistente para suspensión oral

Industria Sueca

Venta bajo receta

COMPOSICION:

Cada sobre de **NEXIUM®** contiene: Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidrato) 10,0 mg. Excipientes: Copolímero del ácido metacrílico-Acrilato de etilo; Talco; Esferas de Azúcar; Hidroxipropilcelulosa; Hipromellosa; Citrato de trietilo; Estearato de magnesio; Monoestearato de glicerilo; Polisorbato 80; Glucosa anhidra; Crospovidona; Goma de xantano; Acido cítrico anhidro; Oxido de hierro amarillo.

ACCION TERAPEUTICA:

Código ATC: A02B C05

Inhibidor de la bomba de protones.

INDICACIONES:

NEXIUM® suspensión oral está indicado principalmente para:

Niños entre 1-11 años:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

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

Niños mayores de 4 años

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

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

La suspensión oral **NEXIUM®** también puede ser utilizada por pacientes (adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad) que tengan dificultad para tragar los comprimidos dispersos gastroresistentes de **NEXIUM®**.

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para prevenir recidivas.
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para la erradicación de Helicobacter pylori

- curación de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

Página 1 de 16

IF-2019-53604772-APN-DCA#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M. N. 15611 - M.P. 20180

Página 279 de 427



Pacientes que requieren una terapia continua con antiinflamatorios no esteroides (AINES)

- Curación de úlceras gástricas asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroides.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroides en pacientes con riesgo.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía i.v. del resangrado de úlceras pépticas

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison

Adolescentes desde los 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva.
 - tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas.
 - tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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

Lugar y mecanismo de acción:

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

Efecto sobre la secreción ácido gástrica:

Después de la dosis oral con Esomeprazol de 20 mg y 40 mg, el inicio del efecto ocurre en el transcurso de una hora. Después de la administración repetida con 20 mg de Esomeprazol una vez al día durante cinco días, el promedio pico de secreción ácida después de la estimulación de pentagastrina disminuye un 90% al medirla 6-7 horas después de la dosis en el quinto día.

Después de cinco días de administración oral con 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 horas y 17 horas, respectivamente, en un período de 24 horas en pacientes ERGE sintomático. La proporción de pacientes que mantienen un pH intragástrico superior a 4 durante por lo menos 8, 12 y 16 horas fueron de 76%, 54% y 24% respectivamente para Esomeprazol 20 mg. Las proporciones correspondientes para Esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

Al utilizar el AUC como parámetro sustituto para la concentración plasmática, se mostró una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida:

Página 2 de 16

IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 280 de 427



La curación de la esofagitis por reflujo con Esomeprazol 40 mg ocurre en aproximadamente el 78% de los pacientes después de 4 semanas y en el 93% después de las 8 semanas.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:

Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. La cromogranina A (CgA) también aumenta debido a la acidez gástrica aumentada.

Los niveles de CgA aumentados pueden interferir con las investigaciones en tumores neuroendocrinos. Los informes de la literatura indican que debe suspenderse el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones al menos 5 días antes de la medición de la CgA. Si los niveles de CgA y de gastrina no se han normalizado tras 5 días, las mediciones deben repetirse 14 días después de la supresión del tratamiento con esomeprazol.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, un aumento de la cantidad de las células ECL posiblemente relacionadas con los aumentos de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antisecretores, se ha informado una mayor frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida, son benignos y aparentemente reversibles.

La disminución de acidez gástrica debido a cualquier medio incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento gástrico de las bacterias generalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile*.

Población pediátrica:

ERGE - entre 1 y 11 años de edad:

En un estudio multicéntrico, de grupo paralelo, 109 pacientes pediátricos con ERGE comprobada por medio de endoscopia (entre 1 y 11 años de edad) fueron tratados con NEXIUM® una vez al día durante 8 semanas para evaluar la seguridad y tolerancia. La dosificación por peso del paciente fue la siguiente:

Peso <20 kg: tratamiento de una vez al día con 5 ó 10 mg de Esomeprazol.

Peso ≥20 kg: tratamiento de una vez al día con 10 ó 20 mg de Esomeprazol.

Los pacientes fueron caracterizados endoscópicamente en cuanto a la presencia o ausencia de esofagitis erosiva. Cincuenta y tres pacientes presentaron esofagitis erosiva en estado basal. De los 45 pacientes que se sometieron a una endoscopia de seguimiento, 42 (93,3%) de estos pacientes presentaron la curación (88,9%) o mejora (4,4%) de la esofagitis erosiva durante las 8 semanas.

ERGE – entre 0 y 11 meses de edad:

En un estudio controlado con placebo (98 pacientes entre 1-11 meses) se evaluaron la eficacia y seguridad en pacientes con signos y síntomas de ERGE. Se administró 1 mg/kg de Esomeprazol una vez al día por vía oral durante 2 semanas (fase abierta) y se incluyeron 80 pacientes para 4 semanas adicionales (doble ciego, fase de retiro de tratamiento). No se



observó una diferencia significativa entre Esomeprazol y placebo desde el tiempo del criterio de valoración primario hasta la discontinuación debido al empeoramiento del síntoma.

En un estudio controlado con placebo (52 pacientes <1 mes), se evaluaron la eficacia y seguridad en pacientes con ERGE. Se administró Esomeprazol 0,5 mg/kg una vez al día por vía oral durante un mínimo de 10 días. No se observó una diferencia significativa entre Esomeprazol y placebo en el tiempo del criterio de valoración primario, cambio desde la evolución basal de la cantidad de eventos de síntomas de ERGE.

Los resultados de estudios pediátricos muestran además que 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg de Esomeprazol en lactantes de <1 mes y 1-11 meses, respectivamente, redujo el porcentaje medio de tiempo con pH <4 intra-esofágico.

El perfil de seguridad resultó similar al observado en adultos.

En un estudio con pacientes pediátricos con ERGE (<1 a 17 años de edad) que reciben tratamiento a largo plazo con IBP, el 61% de los niños desarrollo grados menores de hiperplasia de células ECL sin significancia clínica conocida y sin desarrollo de gastritis atrófica o tumores carcinoides.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción y distribución:

El Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica. La conversión in vivo al isómero R es insignificante. La absorción del Esomeprazol es rápida con niveles plasmáticos máximos que ocurren aproximadamente 1-2 horas luego de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% después de una dosis única de 40 mg y aumenta al 89% después de repetidas administraciones una vez al día.

Distribución

Para Esomeprazol 20 mg, los valores correspondientes son 50% y 68%, respectivamente. El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg del peso corporal. La unión de Esomeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97%.

La ingestión de alimentos demora y disminuye la absorción del Esomeprazol aunque esto no tiene influencia significativa sobre el efecto del Esomeprazol en la acidez intragástrica.

Metabolismo y eliminación:

El Esomeprazol se metaboliza completamente mediante el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del Esomeprazol depende del CYP2C19 polimorfo, responsable de la formación de los metabolitos hidroxilados y desmetilados del Esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de Esomeprazol sulfona, el principal metabolito en plasma.

Los parámetros que figuran a continuación reflejan principalmente las farmacocinéticas en los individuos metabolizadores extensivos con la enzima funcional CYP2C19.

El clearance plasmático total es de aproximadamente 17 l/h después de una dosis única y de aproximadamente 9 l/h después de repetidas administraciones. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas después de administración repetida una vez al día. La farmacocinética del Esomeprazol se ha estudiado en dosis de hasta 40 mg dos veces por día. El área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo aumenta con la administración repetida de Esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y resulta en un aumento del AUC más que proporcional respecto de la dosis después de la administración repetida. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a una disminución del metabolismo

Página 4 de 16

IF-2019-53604772-APN-00GA#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M. N. 15611 - M.P. 20180

Página 282 de 427



de primer paso y del clearance sistémico probablemente causado por la inhibición de la enzima CYP2C19 por el Esomeprazol y/o su metabolito sulfona. El Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración de una vez al día.

Los principales metabolitos del Esomeprazol no tienen efectos sobre la secreción de ácido gástrico. Casi el 80% de una dosis oral de Esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces. Menos del 1% de la droga intacta se halla en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes:

Aproximadamente el 2.9% +/- 1,5% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores pobres. Es probable que en estos individuos el metabolismo del Esomeprazol sea catalizado principalmente por CYP3A4. Después de la administración repetida una vez al día de 40 mg de Esomeprazol, el área promedio bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores pobres que en pacientes que tienen la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente en un 60%. Estos hallazgos no tienen implicancias para la posología del Esomeprazol.

El metabolismo del Esomeprazol no se modifica significativamente en los pacientes ancianos (71-80 años de edad).

Después de una dosis única de 40 mg de Esomeprazol, el área promedio bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo es de aproximadamente un 30% mayor en las mujeres que en los hombres. No se observan diferencias en relación con el sexo después de la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología del Esomeprazol.

El metabolismo del Esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede deteriorarse. El índice metabólico disminuye en pacientes con disfunción hepática severa lo que resulta en una duplicación del área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo del Esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa.

El Esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran una tendencia a acumularse con una dosis de una vez al día.

No se realizaron estudios en pacientes con disminución de la función renal. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos del Esomeprazol pero no de la eliminación del compuesto de origen. No se espera que el metabolismo del Esomeprazol cambie en pacientes con disfunción renal.

Población pediátrica:

Adolescentes entre 12 a 18 años:

Luego de la administración repetida de dosis de 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, la exposición total (AUC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco (t_{max}) en sujetos de entre 12 a 18 años de edad fue similar a aquella en adultos para ambas dosis de Esomeprazol.

Niños entre 1 a 11 años:

Luego de la administración repetida de dosis de 10 mg de Esomeprazol, la exposición total (AUC) fue similar dentro del rango de edad de 1 a 11 años y la exposición con la dosis de 20 mg fue similar a la exposición observada en adolescentes y adultos. Después de la administración repetida de dosis de 20 mg de



Esomeprazol, la exposición total (AUC) fue superior en niños entre 6 y 11 años de edad comparada con la misma dosis en adolescentes y adultos.

Datos de seguridad preclínica:

Los estudios preclínicos vinculantes no revelan ningún peligro para seres humanos basándose en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para reproducción. Los estudios de carcinogenicidad en ratas con mezcla racémica han mostrado hiperplasia de las células ECL gástricas y tumores carcinoides. Estos efectos gástricos en las ratas son el resultado de hipergastrinemia marcada, sostenida secundaria a la producción reducida de ácidos gástricos y se observan luego de un tratamiento a largo plazo en ratas con inhibidores de la secreción de ácidos gástricos.

No se observaron hallazgos de toxicidad nueva o inesperada en ratas y perros jóvenes, luego de la administración de Esomeprazol por un período de hasta 3 meses, en comparación con los animales adultos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Posología:

Población pediátrica:

Niños entre 1-11 años de edad con un peso corporal de ≥ 10 kg:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

- Tratamiento de esofagitis por reflujo erosiva comprobada por medio de endoscopia:

Peso ≥ 10 - < 20 kg: 10 mg una vez al día durante 8 semanas.

Peso ≥ 20 kg: 10 mg ó 20 mg una vez al día durante 8 semanas.

- Tratamiento sintomático de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

10 mg una vez al día durante 8 semanas.

No se estudiaron las dosis superiores a 1 mg/kg/día.

Niños mayores de 4 años:

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*:

Al escoger una terapia de combinación apropiada, se debe considerar la pauta nacional, regional y local oficial respecto de la resistencia bacteriana, duración del tratamiento (generalmente 7 días pero algunas veces hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos.

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

Peso	Posología
<30 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg peso corporal y claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal son administrados de manera concomitante 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 peso corporal son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.
>40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.

Página 6 de 16

IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 284 de 427



Niños menores de 1 año de edad:

La experiencia sobre el tratamiento con Esomeprazol en lactantes <1 años es limitada, por lo tanto no se recomienda el tratamiento (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- Tratamiento de 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 se ha curado o que presentan síntomas persistentes.

- Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas:

20 mg una vez al día.

- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se logra el control de los síntomas después de cuatro semanas, deben realizarse estudios complementarios. Una vez que los síntomas cedieron, el control de los síntomas subsecuentes puede lograrse mediante el uso de un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día. Los adultos pueden utilizar un régimen de 20 mg una vez al día administrado según las necesidades. En pacientes tratados con AINES con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda utilizar un régimen de administración según las necesidades para seguir controlando los síntomas.

Adultos:

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

- curación de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- prevención de la recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas con *Helicobacter pylori*

20 mg de NEXIUM® con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días

Pacientes que requieren terapia continua con AINES:

Curación de úlceras gástricas asociadas a terapias con AINES: la dosis usual es 20 mg una vez por día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.

Prevención de úlceras gástrica y duodenal asociadas a terapias con AINES en pacientes de riesgo: 20 mg una vez al día.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía I.V. del re sangrado de úlceras pépticas:

40mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención inducida por vía I.V. del re sangrado de úlcera pépticas.

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison:

La dosis inicial recomendada es NEXIUM® 40 mg dos veces al día. La dosificación debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse tanto como se indique clínicamente. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes puede controlarse con dosis entre 80 y 160 mg de Esomeprazol diarios. Con dosis de más de 80 mg diarios, la dosis puede dividirse y administrarse dos veces al día.

Adolescentes desde los 12 años:

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*:



Al escoger una terapia de combinación apropiada, se debe considerar la pauta nacional, regional y local oficial respecto de la resistencia bacteriana, duración del tratamiento (generalmente 7 días pero algunas veces hasta 14 días) y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

Peso	Posología
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM [®] 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, tales pacientes deben tratarse con precaución (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Disfunción hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Para pacientes ≥ 12 años con insuficiencia hepática severa, no se debe exceder la dosis máxima de **NEXIUM**[®] de 20 mg. Para niños de 1-11 años con insuficiencia hepática severa, no se debe exceder la dosis máxima de 10 mg (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

Modo de administración:

Para una dosis de 10 mg vaciar el contenido de un sobre de 10 mg dentro de un vaso que contenga 15 ml de agua.

Para una dosis de 20 mg vaciar el contenido de dos sobres de 10 mg dentro de un vaso que contenga 30 ml de agua. No utilizar agua con gas. Agitar el contenido hasta que el granulado se disperse y dejar reposar unos minutos hasta espesar. Agitar nuevamente y beber dentro de los 30 minutos. Los gránulos no deben ser masticados o aplastados. Enjuagar con 15 ml de agua para obtener todos los gránulos.

Para pacientes que tengan colocada una sonda nasogástrica o gástrica:

1. Para una dosis de 10 mg, agregar el contenido de un sobre de 10 mg a 15 ml de agua.
2. Para una dosis de 20 mg agregar el contenido de dos sobres de 10 mg a 30 ml de agua.
3. Agitar.
4. Dejar durante unos pocos minutos para que se espese.
5. Agitar nuevamente.
6. Colocar la suspensión en una jeringa.
7. Inyectar a través de la sonda entérica, tamaño francés 6 o más larga, en el estómago dentro de los 30 minutos de la reconstitución.
8. Rellenar la jeringa con 15 ml de agua para dosis de 10 mg y 30 ml para dosis de 20 mg.
9. Agitar y enjuagar cualquier contenido remanente de la sonda entérica dentro del estómago.

Página 8 de 16

IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT
 FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180



10. Cualquier suspensión no utilizada debe ser descartada.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al Esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro componente de la formulación.

No debe administrarse Esomeprazol con nelfinavir (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Ante la presencia de algún síntoma alarmante (ej. considerable pérdida de peso no intencional, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o se confirma úlcera gástrica, se debe descartar la neoplasia, ya que el tratamiento con **NEXIUM®** puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico.

Uso a largo plazo

Los pacientes que reciben un tratamiento de larga duración (particularmente aquellos tratados durante más de un año) deben realizarse controles regulares. El tratamiento de larga duración está indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años de edad, ver *Indicaciones*)

Tratamiento a demanda

Debe indicarse a los pacientes que reciben el tratamiento según necesidades que deben consultar a su médico si los síntomas cambian de naturaleza. No se investigó el tratamiento según las necesidades en niños y por lo tanto no se recomienda en este grupo de pacientes.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, deben considerarse las interacciones con otros 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, como cisaprida.

Sacarosa y glucosa

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

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un leve aumento en el riesgo de las infecciones como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Combinación con otros medicamentos

No se recomienda la co-administración de Esomeprazol con atazanavir (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda un monitoreo clínico en combinación con un aumento en la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir, no debiendo excederse la dosis de 20 mg de Esomeprazol.

Absorción de vitamina B 12

El Esomeprazol, como todos los medicamentos inhibidores de la acidez, puede reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) durante la hipo- o aclorhidria. Esto debe ser considerado en pacientes con bajo almacenamiento corporal o factores de riesgo por la reducción de la absorción de la vitamina B12 en terapia a largo plazo.

Página 9 de 16

IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT

PHARM. JULIAN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 287 de 427



Esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al comenzar o finalizar el tratamiento con Esomeprazol, debe considerarse las posibles interacciones con los fármacos metabolizados a través de CYP2C19. Se observa una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, debe desestimarse el uso concomitante de Esomeprazol y clopidogrel.

Hipomagnesemia

Se reportaron casos de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el Esomeprazol por al menos tres meses, y en la mayoría de los casos por un año. Manifestaciones serias de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular pueden ocurrir pero pueden comenzar insidiosamente y pueden ser pasadas por alto. En los pacientes más afectados, la hipomagnesemia mejoró luego del reemplazo de magnesio y la discontinuación del IBP.

Para pacientes que van a ser sometidos a un tratamiento prolongado o que toman IBP junto a digoxina o drogas que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar medir los niveles de magnesio antes de comenzar con el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Riesgo de fracturas

Los inhibidores de las bombas de protones, especialmente si son utilizados en altas dosis y durante largo tiempo (>1 año), pueden incrementar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, predominantemente en pacientes ancianos o en presencia de otros factores de riesgo conocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar el riesgo de fractura total cerca del 10-40%. Algunos de estos aumentos pueden deberse a otros factores de riesgo. Pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir cuidados de acuerdo a las guías clínicas actuales y deben tener 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 de la salud debe considerar la interrupción del tratamiento con NEXIUM®. El LECS después del tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones, puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El nivel aumentado de Cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones para detectar tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, se debe discontinuar temporariamente el tratamiento con Esomeprazol durante por lo menos cinco días antes de las mediciones de CgA (ver Propiedades farmacodinámicas). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al rango 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.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Los estudios de interacciones solo fueron realizados en adultos.

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas:

Productos medicinales con absorción dependiente de pH:

Página 18 de 16

IF-2019-53604772-APN-DCA#ANMAT
FARMACIA ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

La supresión de la acidez gástrica durante el tratamiento con Esomeprazol y otros IBPs puede disminuir o aumentar la absorción de los productos medicinales cuya absorción sea dependiente del pH gástrico. Al igual que con otros productos medicinales que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con Esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina un 10% (hasta un 30% en dos de diez sujetos). Rara vez se reportó toxicidad por digoxina. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se administra esomeprazol en altas dosis en pacientes ancianos. Se debe reforzar el control terapéutico de fármaco de la digoxina.

Inhibidores de la proteasa

Se reportó que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No se conoce siempre la importancia clínica y los mecanismos más allá de las interacciones reportadas. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción inhiben la enzima CYP 2C19. Para atazanavir y nelfinavir, se reportaron niveles séricos disminuidos al administrar junto con omeprazol y 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 el AUC, Cmax y Cmin). 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 30% en la exposición al atazanavir comparado con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, Cmax y Cmin de nelfinavir en aproximadamente 36-39% y el AUC, Cmax y Cmin para el metabolito M8 farmacológicamente activo en aproximadamente 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se reportaron aumentos en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol no presentó impacto alguno sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con Esomeprazol 20 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante).

Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las características farmacocinéticas del omeprazol y Esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con Esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante con Esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Drogas metabolizadas por CYP2C19:

El Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Esomeprazol. De este modo, cuando se combina Esomeprazol con las drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc, las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol para una terapia según necesidades.

Diazepam

Página 11 de 16

IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 289 de 427



La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el clearance del diazepam, sustrato de la 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 monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se empieza o termina el tratamiento con Esomeprazol.

Voriconazol

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

Warfarina

La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol a los pacientes tratados con warfarina, en un estudio clínico, mostró que los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, se informaron, luego de la comercialización, pocos casos aislados de aumento de RIN de significancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitoreo cuando se inicia y finaliza el tratamiento concomitante durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Cilostazol

Tanto el omeprazol como el Esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la C_{max} y el AUC del cilostazol a 18% y 26% respectivamente, y los de uno de sus metabolitos activos en 29% y 69% respectivamente.

Cisaprida

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del 31% pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc levemente prolongado que se observa después de la administración de cisaprida sola, no fue más prolongado cuando se suministró cisaprida en combinación con Esomeprazol (ver también *Advertencias y precauciones*).

Amoxicilina y quinidina

El Esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib

Los estudios que evalúan la administración concomitante de Esomeprazol y con el naproxeno o rofecoxib no identificaron ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante estudios a corto plazo.

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).

La inhibición media de la agregación plaquetaria (IPA) se redujo cuando se administró clopidogrel y omeprazol de manera concomitante. En otro estudio se comprobó que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previno la interacción de los mismos que probablemente ocurre por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre CYP2C19. Se reportaron datos inconsistentes de estudios observacionales y clínicos sobre las implicancias clínicas de esta interacción PK/PD en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

Tacrolimus

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

Metotrexato

Cuando se administra junto a IBPs, se reportaron aumentos de los niveles del metotrexato en algunos pacientes. Se debe considerar retirar temporariamente el esomeprazol cuando se administran altas dosis de metotrexato.

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de Esomeprazol:

Medicamentos inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4

El Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), produjo una duplicación del AUC del Esomeprazol. La administración concomitante de Esomeprazol y de un fármaco que inhibe tanto la CYP2C19 como la CYP3A4 puede dar como resultado una duplicación de la exposición al Esomeprazol. El voriconazol inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 aumentaron el AUC en un 280% del omeprazol. Por lo general, no se requiere un ajuste de dosis de Esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, se debe considerar un aumento de dosis en pacientes con deterioro hepático severo y cuando si se indica un tratamiento a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado para adultos y adolescentes (a partir de 12 años, ver Indicaciones).

Medicamentos inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Los fármacos conocidos por inducir las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 o ambas (como rifampicina y Hierba de San Juan) pueden llevar a niveles séricos reducidos de Esomeprazol aumentando el metabolismo del Esomeprazol.

Población pediátrica

Solamente se realizaron estudios de interacción en adultos.

Embarazo y Lactancia:

Para NEXIUM®, los datos clínicos de exposición durante el embarazo son insuficientes. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica de omeprazol, que incluyen una cantidad de embarazos con exposición al medicamento, no indican efectos de malformaciones o fetotóxicos. 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 efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al prescribirlo a mujeres embarazadas.

Página 13 de 16

IF-2019-53604772-APN-DCA#ANMAT

Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 291 de 427



Se desconoce si Esomeprazol se excreta en la leche materna humana. No se han realizado estudios en mujeres durante el período de lactancia. Por lo tanto, **NEXIUM®** no debe usarse durante el amamantamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:

Esomeprazol tiene poca influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se han reportado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras)(ver reacciones adversas). Si los pacientes son afectados por alguno de estos síntomas, no deben conducir ni usar máquinas,

REACCIONES ADVERSAS:

Se han identificado o se sospecha de las siguientes reacciones adversas de la droga en el programa de estudios clínicos para el Esomeprazol y luego de la comercialización. Ninguna estuvo relacionada con la dosis. Las reacciones se clasifican de acuerdo con la frecuencia: muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy rara $< 1/10000$; desconocida (no puede ser estimado desde los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Muy raro: Agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad, ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco frecuente: Edema periférico.

Raro: Hiponatremia.

Muy Raro: Hipomagnesemia (ver *Advertencias y precauciones*); hipomagnesemia severa correlacionada con hipocalcemia. Hipomagnesemia, que puede también estar asociada con hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: Insomnio.

Raro: Agitación, confusión, depresión.

Muy raro: Agresión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Dolor de cabeza.

Poco frecuente: Mareo, parestesia, somnolencia.

Raro: Disgeusia

Trastornos oculares:

Raro: Visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: Vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: Broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náusea/vómito, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos).

Página 14 de 16

IF-2019-53604772-APN-DCM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 292 de 427



Poco frecuente: Boca seca.

Raro: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Desconocida: colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuente: Elevación de las enzimas hepáticas.

Raro: Hepatitis con o sin ictericia.

Muy raro: Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Poco frecuente: Dermatitis, prurito, rash, urticaria.

Raro: Alopecia, fotosensibilidad.

Muy raro: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Desconocida: Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver *Advertencias y precauciones*)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuente: fractura de cadera, muñeca o columna (ver *Advertencias y precauciones*).

Raro: Artralgia, mialgia.

Muy raro: Debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raro: Nefritis intersticial, en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Muy raro: Ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Raro: Malestar, sudoración aumentada.

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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS:

Existe experiencia muy limitada hasta la fecha con respecto a la sobredosis deliberada. Los síntomas descritos en relación a 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de Esomeprazol no trajeron consecuencias. No se conoce un antídoto específico. El Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar medidas generales de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

Página 15 de 16

IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT

Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 293 de 427



Sobre hecho de laminado de aluminio, donde la capa de aluminio suministra una barrera contra la humedad.

Envase que contiene 28 sobres.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Suecia

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, Södertälje, Suecia.

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.245. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión: Mayo 2019

Disposición ANMAT Nro.

Página 16 de 16

IF-2019-53604772-APN-DGA#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.

Página 294 de 427
M.P. 15011 - M.P. 20180



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-53269304- ASTRAZENECA - Prospectos Granulado - Certificado N49245

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:27:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:27:31 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

NEXIUM® 20 mg y 40 mg
ESOMEPRAZOL 20 mg y 40 mg
 Comprimidos recubiertos

Industria Sueca

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no se lo debe dar a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **NEXIUM®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **NEXIUM®**
3. Cómo tomar **NEXIUM®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **NEXIUM®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES NEXIUM® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

NEXIUM® contiene un medicamento denominado esomeprazol que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la bomba de protones. Estos funcionan reduciendo la cantidad de ácido que produce el estómago.

NEXIUM® se utiliza para el tratamiento de los siguientes trastornos:

Adolescentes a partir de 12 años de edad

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se produce cuando el ácido del estómago asciende por el esófago (el tubo que va de la garganta al estómago) causando dolor, inflamación y ardor.
- Úlceras en el estómago o parte superior del intestino (duodeno) que estén infectadas por una bacteria llamada *Helicobacter pylori*. Si experimenta esta afección, es probable que su médico también le prescriba antibióticos para tratar la infección y permitir que cicatrice la úlcera.

Adultos

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se produce cuando el ácido del estómago asciende por el esófago (el tubo que va de la garganta al estómago) causando dolor, inflamación y ardor.
- Úlceras en el estómago o parte superior del intestino (duodeno) que estén infectadas por una bacteria llamada *Helicobacter pylori*. Si experimenta esta afección, es probable que su médico también le prescriba antibióticos para tratar la infección y permitir que cicatrice la úlcera.
- Úlceras gástricas provocadas por medicamentos llamados AINE (Antiinflamatorios no esteroideos). **NEXIUM®** también pueden emplearse para prevenir la formación de úlceras si está tomando AINE.

Página 1 de 9

IF-2019-5360472-APN-DGA#ANMAT
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 377 de 427



- Acidez excesiva en el estómago causado por un tumor en el páncreas (síndrome de Zollinger-Ellison).
- Tratamiento prolongado después de la prevención de resangrado de úlceras con NEXIUM® intravenoso.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR NEXIUM®

No tome NEXIUM® si:

- Es alérgico (hipersensible) al esomeprazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (indicados en la sección 6: *Información adicional*).
- Es alérgico a otros medicamentos del grupo de los inhibidores de la bomba de protones (ej. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, omeprazol).
- Está tomando un medicamento que contenga nelfinavir (utilizado en el tratamiento VIH).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones no tome NEXIUM®. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar NEXIUM®.

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de tomar NEXIUM® si:

- Tiene problemas hepáticos graves.
- Tiene problemas renales graves.
- Si alguna vez ha tenido una reacción en la piel después del tratamiento con un medicamento similar a NEXIUM® que reduce acidez de estómago.
- Si está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (Cromogranina A).

NEXIUM® puede enmascarar los síntomas de otras enfermedades. **Por lo tanto, si se observa alguno de los siguientes eventos antes de tomar o mientras esté tomando NEXIUM®, contacte con su médico inmediatamente:**

- Pierde mucho peso sin razón y tiene problemas para tragar.
- Presenta dolor de estómago o indigestión.
- Comienza a vomitar alimentos o sangre.
- Las heces aparecen negras (manchadas de sangre).

Si le han prescrito NEXIUM® "a demanda" deberá contactar con su médico si los síntomas son persistentes o cambian de naturaleza.

Tomar un inhibidor de la bomba de protones como NEXIUM®, especialmente durante un período de más de un año, puede aumentar ligeramente el riesgo de que se fracture la cadera, muñeca o columna vertebral. Informe a su médico si tiene usted osteoporosis o si está tomando corticosteroides (que pueden aumentar el riesgo de osteoporosis).

Si presenta erupción en la piel, especialmente en áreas expuestas al sol, informe a su médico tan pronto como pueda, ya que es posible que deba interrumpir su tratamiento con NEXIUM®. Recuerde mencionar también cualquier otro efecto negativo como el dolor en sus articulaciones.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es porque NEXIUM® puede afectar a la forma en que



algunos medicamentos actúan y algunos medicamentos pueden influir sobre el efecto de **NEXIUM®**.

No tome **NEXIUM®** si está tomando medicamentos que contienen nelfinavir (usado para el tratamiento de VIH).

Informe a su médico o enfermera si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Atazanavir (utilizado para el tratamiento de VIH).
- Clopidogrel (utilizado para la prevención de coágulos de sangre).
- Ketoconazol, itraconazol o voriconazol (para las infecciones producidas por hongos).
- Erlotinib (utilizado en el tratamiento del cáncer).
- Citalopram, imipramina, clomipramina (para el tratamiento de la depresión).
- Diazepam (utilizado para el tratamiento de la ansiedad, como relajante muscular o para la epilepsia).
- Fenitoína (para la epilepsia). Si está tomando fenitoína, su médico necesitará controlar cuándo empieza o cuándo termina de tomar **NEXIUM®**.
- Medicamentos que se utilizan para hacer la sangre más fluida, tales como warfarina. Puede que su médico necesite controlar cuándo empieza o cuándo termina de tomar **NEXIUM®**.
- Cilostazol (utilizado para el tratamiento de la claudicación intermitente – dolor en las piernas al caminar causado por un bombeo sanguíneo insuficiente).
- Cisaprida (utilizado para la indigestión y ardor de estómago).
- Digoxina (utilizada para problemas cardíacos).
- Metotrexato (medicamento quimioterápico utilizado a dosis altas en el tratamiento del cáncer) – si está tomando dosis altas de metotrexato, su médico puede interrumpir temporalmente su tratamiento con **NEXIUM®**.
- Tacrolimus (trasplante de órganos).
- Rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (utilizada para tratar la depresión).

Si su médico le ha prescrito los antibióticos amoxicilina y claritromicina junto con **NEXIUM®** para tratar úlceras producidas por infección de *Helicobacter pylori*, es muy importante que informe a su médico si está utilizando cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Antes de tomar **NEXIUM®**, consulte a su médico si está embarazada o intentando quedar embarazada. Consulte con su médico antes de tomar este medicamento. Su médico decidirá si puede tomar **NEXIUM®** durante este periodo.

Se desconoce si **NEXIUM®** pasa a la leche materna. Por lo tanto, no se debe tomar **NEXIUM®** durante la lactancia.

Toma de **NEXIUM®** con los alimentos y bebidas

Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos.

Conducción y uso de máquinas

Es probable que **NEXIUM®** no afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos con poca frecuencia o raros tales como mareos o visión borrosa (ver Posibles Efectos Adversos). No debe conducir o usar máquinas si nota alguno de estos efectos.

Información importante sobre algunos de los componentes de **NEXIUM®**



NEXIUM® comprimidos gastrorresistentes contiene sacarosa que es un tipo de azúcar. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR NEXIUM®

Tome siempre **NEXIUM®** exactamente como se lo indicó su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

- No se recomienda el uso de **NEXIUM®** comprimidos en niños menores de 12 años.
- Si toma este medicamento durante un periodo largo de tiempo, su médico necesitará realizar un seguimiento (especialmente si lo toma durante más de un año).
- Si su médico le ha indicado que tome este medicamento sólo cuando note algún síntoma, informe a su médico si los síntomas cambian.

Cuánto tomar

- Su médico le habrá indicado cuantos comprimidos debe tomar y cuándo tomarlos. Esto dependerá de su situación, edad y el funcionamiento de su hígado. Las dosis habituales se indican a continuación.

Qué hacer si tiene dificultades para tragar

- Si tiene dificultades para tragar los comprimidos:
 - Poner los comprimidos en un vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos.
 - Remover hasta que los comprimidos se disgreguen (la solución no será transparente). Puede beber la mezcla inmediatamente o en el plazo de 30 minutos. Remover siempre justo antes de beber.
 - Para asegurar que ha tomado toda la medicación, enjuagar el vaso bien con medio vaso de agua y beber. Las partículas sólidas contienen la medicación – no mastique ni triture los gránulos.
 - Si no puede tragar en absoluto, los comprimidos pueden dispersarse en agua e introducirse en una jeringa. Pueden administrarse directamente al estómago a través de una sonda (sonda gástrica).

Toma de este medicamento

- Puede tomar los comprimidos a cualquier hora del día.
- Puede tomar los comprimidos con alimentos o con el estómago vacío.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. No mastique ni triture los comprimidos. Esto es debido a que los comprimidos contienen gránulos recubiertos que impiden que el medicamento sea destruido por el ácido del estómago. Es importante no dañar los gránulos.

Uso en adolescentes a partir de los 12 años de edad

Para el tratamiento del ardor en el estómago causado por reflujo gastroesofágico (EGRF)

- Si su médico ha determinado que su esófago está ligeramente afectado, la dosis recomendada es un comprimido gastrorresistente de **NEXIUM®** 40 mg al día durante 4 semanas. Su médico puede indicarle que tome la misma dosis durante otras 4 semanas si su esófago no ha cicatrizado aún.
- Una vez haya cicatrizado el esófago, la dosis recomendada es de un comprimido gastrorresistente de **NEXIUM®** 20 mg una vez al día.



- Si su esófago no está afectado, la dosis recomendada es un comprimido gastrorresistente de **NEXIUM®** 20 mg una vez al día.
- Si tiene problemas hepáticos graves, su médico puede indicarle una dosis menor.

Para el tratamiento de úlceras provocadas por infección con Helicobacter pylori y evitar su reaparición:

- La dosis recomendada es un comprimido gastrorresistente de **NEXIUM®** 20 mg dos veces al día durante una semana.
- Su médico también le indicará antibióticos como, por ejemplo, amoxicilina y claritromicina.

Adultos desde los 18 años de edad:

Para el tratamiento del ardor causado por la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

- Si su médico ha determinado que su esófago está ligeramente afectado, la dosis habitual es un comprimido de **NEXIUM®** 40 mg al día durante 4 semanas. Su médico puede indicarle que tome la misma dosis durante otras 4 semanas si su esófago no ha cicatrizado aún.
- Una vez haya cicatrizado el esófago, la dosis habitual es de un comprimido de **NEXIUM®** 20 mg una vez al día.
- Si su esófago no está afectado, la dosis habitual es de un comprimido de **NEXIUM®** 20 mg una vez al día. Una vez que su afección haya sido controlada, es posible que su médico le indique que tome su medicina sólo cuando note algún síntoma, hasta un máximo de un comprimido de **NEXIUM®** 20 mg cada día.
- Si tiene problemas hepáticos graves, puede que su médico le prescriba una dosis menor.

Para el tratamiento de úlceras causadas por infección de Helicobacter pylori y evitar su reaparición:

- La dosis habitual es un comprimido de **NEXIUM®** 20 mg dos veces al día durante una semana.
- Su médico también le prescribirá antibióticos conocidos como, por ejemplo, amoxicilina y claritromicina.

Para el tratamiento de úlceras gástricas provocadas por AINE (Antiinflamatorios no esteroideos):

- La dosis habitual es un comprimido de **NEXIUM®** 20 mg una vez al día durante 4 a 8 semanas.

Para prevenir úlceras gástricas si está tomando AINE (Antiinflamatorios no esteroideos):

- La dosis habitual es un comprimido de **NEXIUM®** 20 mg una vez al día.

Para el tratamiento de la acidez excesiva en el estómago causada por un tumor en el páncreas (síndrome de Zollinger-Ellison):

- La dosis habitual es de un comprimido de **NEXIUM®** 40 mg dos veces al día.
- Su médico ajustará la dosis dependiendo de sus necesidades y también decidirá durante cuánto tiempo debe tomar este medicamento. La dosis máxima es de 80 mg dos veces al día.


 FARM. JULIÁN FIORI
 IF-2019-5380472-4-ARN-DGA#ANMAT
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180



Para ser usado como tratamiento prolongado después de la prevención de resangrado de úlceras con NEXIUM® intravenoso:

- La dosis recomendada es un comprimido gastroresistente de NEXIUM® 40 mg dos veces al día durante 4 semanas.

Uso en niños menores de 12 años de edad

No se recomienda el uso de comprimidos gastroresistentes NEXIUM® en niños menores de 12 años de edad.

La información disponible para niños entre 1 y 11 años de edad se encuentra disponible en la información del producto NEXIUM® en sobres, consulte con su médico si usted requiere esta información.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

Si toma más NEXIUM® del que debiera

Si usted toma más NEXIUM® de lo que le ha prescrito su médico, consulte con su médico inmediatamente.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar NEXIUM®

- Si usted olvida tomar una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. Si falta poco tiempo para su siguiente dosis, espere hasta ese momento. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada
- No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar la dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, NEXIUM® puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves, deje de tomar NEXIUM® y contacte con un médico inmediatamente:

- Una repentina dificultad para respirar, hinchazón de labios, lengua y garganta o cuerpo en general, erupción cutánea, desmayos o dificultad al tragar (reacción alérgica grave).
- Enrojecimiento de la piel con ampollas o descamación. También pueden aparecer ampollas graves y sangrado de los labios, ojos, boca, nariz y genitales. Podría tratarse de un "Síndrome de Stevens-Johnson" o "necrólisis epidérmica tóxica".
- Piel amarilla, orina oscura y cansancio que pueden ser síntomas de problemas hepáticos.

Estos efectos son raros, aparecen en 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (afectan a 1 cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza.



- Efectos sobre el estómago o intestino: dolor de estómago, estreñimiento, diarrea, gases (flatulencia).
 - Náuseas o vómitos.
 - Pólipos benignos en el estómago.
- Poco frecuentes (afectan a 1 cada 100 pacientes)**
- Hinchazón de pies y tobillos.
 - Alteración del sueño (insomnio)
 - Mareo, sensación de hormigueo como "alfileres y agujas", somnolencia.
 - Sensación de vértigo.
 - Boca seca.
 - Alteración de los análisis de sangre que determinan el funcionamiento del hígado.
 - Erupción cutánea, urticaria, picazón de piel.
 - Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (si se usa **NEXIUM®** a dosis altas y durante un período largo)
- Raros (afectan a 1 cada 1000 pacientes)**
- Trastornos de la sangre tales como disminución del número de células blancas o plaquetas. Esto puede causar debilidad, hematomas o infecciones.
 - Niveles bajos de sodio en sangre. Esto puede provocar debilidad, vómitos y calambres.
 - Agitación, confusión o depresión.
 - Alteración del gusto.
 - Trastornos oculares tales como visión borrosa.
 - Sensación repentina de falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo).
 - Inflamación en el interior de la boca.
 - Una infección conocida como "candidiasis" que puede afectar al esófago y que está causada por un hongo.
 - Problemas de hepáticos incluyendo ictericia que puede provocar piel amarillenta, orina oscura y cansancio.
 - Pérdida del cabello (alopecia).
 - Dermatitis por exposición a la luz solar.
 - Dolor en las articulaciones (artralgia) o dolor muscular (mialgia).
 - Sensación general de malestar y falta de energía.
 - Aumento de la sudoración.
- Muy raros (afectan a 1 cada 10.000 pacientes)**
- Cambios en el número de células en sangre, incluyendo agranulocitosis (disminución del número de glóbulos blancos).
 - Agresividad.
 - Ver, sentir u oír cosas que no existen (alucinaciones).
 - Trastornos del hígado que pueden llevar a una insuficiencia hepática o inflamación del cerebro.
 - Aparición repentina de erupción cutánea grave, ampollas o descamación de la piel. Estos síntomas pueden ir acompañados de fiebre alta y dolor en las articulaciones. (Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis tóxica epidérmica).
 - Debilidad muscular.
 - Trastornos renales graves.
 - Aumento de las mamas en hombres.
- No conocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**



- Si usted está en tratamiento con NEXIUM® durante más de tres meses, es posible que sus niveles de magnesio en la sangre disminuyan. Los niveles bajos de magnesio pueden experimentarse como fatiga, contracciones musculares involuntarias, desorientación, convulsiones, mareos o aumento del ritmo cardíaco. Si usted presenta alguno de estos síntomas, informe a su médico de inmediato. Los niveles bajos de magnesio también pueden llevar a una reducción en los niveles de potasio o de calcio en la sangre. Su médico podría decidir realizarle análisis periódicos para controlar sus niveles de magnesio.
- Inflamación en el intestino (puede dar lugar a diarrea).
- Erupción, posiblemente con dolor en las articulaciones.

En casos muy raros, NEXIUM® puede afectar a los glóbulos blancos provocando una deficiencia inmunitaria. Si tiene una infección con síntomas como fiebre con un empeoramiento grave del estado general o fiebre con síntomas de una infección local como dolor en el cuello, garganta, boca o dificultad para orinar, debe consultar a su médico lo antes posible para descartar una disminución del número de glóbulos blancos (agranulocitosis) mediante un análisis de sangre. Es importante que, en este caso, informe sobre su medicación.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento: "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. CONSERVACIÓN DE NEXIUM®

- Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.
- Conserve este medicamento en su embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad.
- No utilice los comprimidos después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, estuche o blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

COMPOSICIÓN DE NEXIUM®

El principio activo es esomeprazol. NEXIUM® comprimidos recubiertos se presenta en dos concentraciones que contienen 20 mg ó 40 mg de esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidrato).

Los demás componentes son Celulosa microcristalina, Copolímero del ácido metacrílico, Azúcar, Hipromelosa, Talco, Trietilcitrate, Hidroxipropilcelulosa, Crospovidona, Macrogol 6000, Dióxido de titanio, Monoestearato de glicerilo, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Estearil fumarato de sodio, Parafina, Óxido de hierro rojo CI 77491, Óxido de hierro amarillo CI 77492.

Contenido del envase:

NEXIUM® 20 mg y 40 mg se presenta en envases conteniendo: 1, 2, 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos para uso exclusivo hospitalario.



"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

País de procedencia: Suecia

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen SE-151 85, Suecia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. - Tel.: 0800-333-1247 Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.245. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

NEXIUM® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión: Mayo 2019

Disposición ANMAT Nro.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

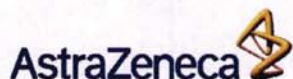
Número:

Referencia: EX-2019-53269304- ASTRAZENECA - Inf. pacientes Comprimidos - Certificado N49245

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:31:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:31:12 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

(Información para el paciente)

NEXIUM® ESOMEPRAZOL 10 mg

Granulado gastroresistente para suspensión oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no se lo debe dar a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **NEXIUM®** y para qué se utiliza
2. Antes de tomar **NEXIUM®**
3. Cómo tomar **NEXIUM®**
4. Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de **NEXIUM®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES NEXIUM® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

NEXIUM® contiene un medicamento denominado esomeprazol que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la bomba de protones. Estos funcionan reduciendo la cantidad de ácido que produce el estómago.

NEXIUM® se usa para tratar los siguientes trastornos:

Niños desde 1 año de edad

NEXIUM® se utiliza para el tratamiento de un trastorno llamado "enfermedad por reflujo gastroesofágico".

- Se produce cuando el ácido del estómago asciende por el esófago causando dolor, inflamación y ardor. El ardor es una sensación de quemazón que asciende desde el estómago o parte inferior del pecho hacia el cuello.
- En niños, los síntomas de esta afección pueden incluir el retorno del contenido del estómago a la boca (regurgitación), vómitos o poco aumento de peso.

Niños desde 4 años de edad

- Úlceras que están infectadas por una bacteria denominada "*Helicobacter pylori*". Si el niño padece esta afección, su médico también podrá prescribirle antibióticos para tratar la infección y permitir que la úlcera se cure.

Revisión interna AZ: 03-dic-19


Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

Página 1 de 8

IF-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT



Adultos

La suspensión oral **NEXIUM**[®] también puede ser utilizada por pacientes (adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad) que tengan dificultad para tragar los comprimidos dispersos gastrorresistentes de **NEXIUM**[®].

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para prevenir recidivas.
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para la erradicación de Helicobacter pylori

- curación de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

Pacientes que requieren una terapia continua con antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

- Curación de úlceras gástricas asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroideos.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con riesgo.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía i.v. del resangrado de úlceras pépticas

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison

Adolescentes desde los 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva.
 - tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas.
 - tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR NEXIUM[®]

No tome NEXIUM[®]

- Si es alérgico (hipersensible) al esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones similares (ej. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, omeprazol), o a cualquiera de los demás componentes de **NEXIUM**[®] granulado gastrorresistente.
- Si está tomando un medicamento que contenga nelfinavir (utilizado en el tratamiento de VIH).

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de tomar **NEXIUM**[®] si:

- Si tiene problemas hepáticos, debe consultar a su médico, ya que podría reducirle la dosis.
- Si usted tiene problemas renales severos, debería consultar a su médico.
- Si alguna vez ha tenido una reacción en la piel después del tratamiento con un medicamento similar a **NEXIUM**[®] que reduce la acidez estomacal.

Revisión interna AZ: 03-dic-19

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

Página 2 de 8

F-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT



- Si está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (Cromogranina A).

NEXIUM® puede enmascarar los síntomas de otras enfermedades. **Por lo tanto, si se observa alguno de los siguientes eventos mientras está tomando NEXIUM®, contacte con su médico inmediatamente:**

- Pierde mucho peso sin razón.
- Presenta dolor de estómago o indigestión.
- Comienza a vomitar repetidamente.
- Presenta problemas para tragar.
- Vomita sangre o las heces aparecen negras (manchadas de sangre).

Si le han prescrito **NEXIUM®** "a demanda" deberá contactar con su médico si los síntomas son persistentes o cambian de naturaleza. El tratamiento "a demanda" no se ha investigado en niños y, por lo tanto, no se recomienda en este grupo de pacientes.

Tomar un inhibidor de la bomba de protones como **NEXIUM®**, especialmente durante un período de más de un año, puede aumentar ligeramente el riesgo de que se fracture la cadera, muñeca o columna vertebral. Informe a su médico si tiene usted osteoporosis o si está tomando corticosteroides (que pueden aumentar el riesgo de osteoporosis).

Si presenta erupción cutánea, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, consulte a su médico lo antes posible, ya que puede ser necesario que interrumpa el tratamiento con **NEXIUM®**. Recuerde también mencionar cualquier otro síntoma que pueda notar, como dolor en las articulaciones.


Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o enfermera si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos. Estos medicamentos incluyen los adquiridos sin receta. Esto es porque **NEXIUM®** puede afectar a la forma en que algunos medicamentos actúan y algunos medicamentos pueden influir sobre el efecto de **NEXIUM®**.

En especial, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Atazanavir (utilizado para el tratamiento de VIH). No tome **NEXIUM®** si está tomando nelfinavir.
- Clopidogrel (utilizado para la prevención de coágulos de sangre).
- Ketoconazol, itraconazol o voriconazol (para las infecciones producidas por hongos).
- Erlotinib (utilizado en el tratamiento del cáncer).
- Diazepam (utilizado para el tratamiento de la ansiedad o como relajante muscular).
- Citalopram, imipramina, clomipramina (para el tratamiento de la depresión).
- Fenitoína (para la epilepsia).
- Warfarina o cumarina (medicamentos denominados anticoagulantes que se utilizan para diluir la sangre).
- Cilostazol (utilizado para el tratamiento de la claudicación intermitente – dolor en las piernas al caminar causado por un bombeo sanguíneo insuficiente).
- Cisaprida (utilizado para la indigestión y ardor de estómago).
- Digoxina (utilizada para problemas cardíacos).

Revisión interna AZ: 03-dic-19


Farm. Andreea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

Página 3 de 8

2019-107869668-APN-DGA#ANMAT



- Metotrexato (medicamento quimioterápico utilizado a dosis altas en el tratamiento del cáncer) – si está tomando dosis altas de metotrexato, su médico puede interrumpir temporalmente su tratamiento con **NEXIUM®**.
- Tacrolimus (trasplante de órganos).
- Rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (utilizada para tratar la depresión).

Si su médico le ha prescrito los antibióticos amoxicilina y claritromicina junto con **NEXIUM®** para tratar úlceras producidas por infección de *Helicobacter pylori*, es muy importante que informe a su médico si está utilizando cualquier otro medicamento.

Toma de NEXIUM® granulado gastrorresistente con los alimentos y bebidas
El granulado gastrorresistente de **NEXIUM®** se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Antes de tomar **NEXIUM®**, consulte a su médico si está embarazada o intentando quedar embarazada. Su médico decidirá si puede tomar **NEXIUM®** durante este periodo.

Se desconoce si **NEXIUM®** pasa a la leche materna. Por lo tanto no debe tomar **NEXIUM®** durante la lactancia.

Conducir y uso de máquinas

Es probable que **NEXIUM®** no afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos con poca frecuencia o raros, tales como mareos o visión borrosa (ver Posibles Efectos Adversos). No debe conducir o usar máquinas si nota alguno de estos efectos.

Información importante sobre algunos de los componentes de NEXIUM®
NEXIUM® contiene sacarosa y glucosa, que son dos tipos de azúcares. Por lo tanto, es importante mantener una cuidadosa higiene bucal y realizar un cepillado dental regularmente.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar **NEXIUM®**.

3. CÓMO TOMAR NEXIUM®

Tome siempre **NEXIUM®** exactamente como se lo indicó su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

Su medicamento se presenta en gránulos en sobres individuales. Cada sobre contiene 10 mg de esomeprazol. Su médico le indicará cuántos sobres tomar cada día. También le indicará durante cuánto tiempo deberá tomarlos.

- Vacíe el contenido del sobre o sobres en un vaso con un poco de agua. No utilice agua con gas (carbonatada). La cantidad de agua depende del número de sobres que le haya indicado su médico que debe tomar de una vez.
- Utilice 15 mililitros (ml) de agua (3 cucharaditas) para cada sobre. Esto quiere decir que necesitará 15 ml para un sobre y 30 ml para dos sobres.
- Remueva los gránulos en el agua.
- Deje reposar la mezcla unos minutos hasta que haya espesado.

Revisión interna AZ: 03-dic-19

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

Página 4 de 8

IF-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT



- Remueva de nuevo y beba la mezcla. Los gránulos no deben ser masticados ni triturados. No deje reposar la mezcla durante más de 30 minutos antes de beberla.
- Si queda algo en el vaso, agregue más agua, remueva y beba inmediatamente.

NEXIUM® gránulos gastroresistentes pueden tomarse con o sin alimentos

Si está siendo alimentado por sonda gástrica, su médico o enfermera pueden administrarle **NEXIUM®** a través de la sonda.

Uso en niños entre 1 y 11 años de edad

- No se recomienda **NEXIUM®** en niños menores de 1 año de edad.
- Los niños de entre 1 y 11 años de edad pueden tomar **NEXIUM®** para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La dosis habitual es de un sobre (10 mg) o de dos sobres (20 mg) una vez al día. La dosis para niños se basa en el peso corporal y el médico decidirá cuál es la dosis correcta.
- Los niños de 4 años de edad en adelante pueden tomar **NEXIUM®** para el tratamiento de úlceras producidas por infección de *Helicobacter pylori* y para evitar su reaparición. La dosis para niños se basa en el peso corporal y su médico decidirá cuál es la dosis correcta. El médico también prescribirá dos antibióticos para el niño.

Adultos y adolescentes desde 12 años de edad

La dosis habitual es de dos sobres (20 mg) o de cuatro sobres (40 mg) una vez al día.

Ancianos

No es necesario modificar la dosis si es anciano.

Pacientes con problemas hepáticos o renales

- Para pacientes con problemas hepáticos graves, la dosis diaria máxima de **NEXIUM®** es de dos sobres (20 mg). Para niños de 1 a 11 años de edad con problemas hepáticos graves, no se debe exceder de una dosis máxima de 10 mg.
- No hay restricciones especiales de dosis para pacientes con problemas renales. Sin embargo, si presenta problemas renales graves, su médico puede decidir realizarle análisis en forma regular.

Si toma más NEXIUM® del que debiera

Si usted toma más **NEXIUM®** de lo que le ha prescrito su médico, consulte con su médico inmediatamente.

Concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó tomar NEXIUM®

Si usted olvida tomar una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. Si falta poco tiempo para su siguiente dosis, espere hasta ese momento. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Revisión interna AZ: 03-dic-19

IF-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT



Al igual que todos los medicamentos, **NEXIUM®** puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Una reacción alérgica grave (anafilaxia) es un efecto adverso raro, que afecta a menos de 1 de cada 1000 pacientes que toman **NEXIUM®**. Si experimenta una repentina dificultad para respirar, hinchazón de la cara o cuerpo, erupción cutánea, desmayos o dificultad al tragar. **Si esto ocurre deje de tomar NEXIUM® y contacte con un médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (afectan a 1 cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza.
- Efectos sobre el estómago o intestino: dolor de estómago, estreñimiento, diarrea, gases (flatulencia).
- Náuseas o vómitos.
- Pólipos benignos en el estómago.

Poco frecuentes (afectan a 1 cada 100 pacientes)

- Hinchazón de pies y tobillos.
- Alteración del sueño (insomnio).
- Mareo, sensación de hormigueo como "alfileres y agujas", somnolencia.
- Sensación de vértigo.
- Boca seca.
- Alteración de los análisis de sangre que determinan el funcionamiento del hígado.
- Erupción cutánea, urticaria, picazón de piel.
- Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (si se usa **NEXIUM®** a dosis altas y durante un período largo).

Raros (afectan a 1 cada 1.000 pacientes)

- Trastornos de la sangre tales como disminución del número de células blancas o plaquetas.
 - Niveles bajos de sodio en sangre.
 - Agitación, confusión, depresión.
 - Alteración del gusto.
 - Trastornos oculares tales como visión borrosa.
 - Sensación repentina de falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo).
 - Inflamación en el interior de la boca.
 - Una infección conocida como "candidiasis" que puede afectar al esófago y que está causado por un hongo.
 - Hepatitis con o sin ictericia (coloración amarilla de la piel).
 - Pérdida del cabello (alopecia).
 - Dermatitis por exposición a la luz solar.
 - Dolor en las articulaciones (artralgia) o dolor muscular (mialgia).
 - Sensación general de malestar y falta de energía.
 - Aumento de la sudoración.

Muy raros (afectan a 1 cada 10.000 pacientes)

- Cambios en el número de células en sangre, incluyendo agranulocitosis (disminución del número de glóbulos blancos).
- Agresividad.
- Ver, sentir u oír cosas que existen (alucinaciones).
- Trastornos del hígado que pueden llevar a una insuficiencia hepática o inflamación del cerebro.

Revisión interna AZ: 03-dic-19

Farm. Andreea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

Página 6 de 8
FE-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT

Página 13 de 50

IF-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT



- Aparición repentina de erupción cutánea grave, ampollas o descamación de la piel. Estos síntomas pueden ir acompañados de fiebre alta y dolor en las articulaciones. (Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis toxica epidérmica).
- Debilidad muscular.
- Trastornos renales graves.
- Aumento del tamaño de las mamas en hombres.

No conocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Si usted está en tratamiento con **NEXIUM®** durante más de tres meses, es posible que sus niveles de magnesio en la sangre disminuyan. Los niveles bajos de magnesio pueden experimentarse como fatiga, contracciones musculares involuntarias, desorientación, convulsiones, mareos o aumento del ritmo cardíaco. Si usted presenta alguno de estos síntomas, informe a su médico de inmediato. Los niveles bajos de magnesio también pueden llevar a una reducción en los niveles de potasio o de calcio en la sangre. Su médico podría decidir realizarle análisis periódicos para controlar sus niveles de magnesio.
- Inflamación en el intestino (puede dar lugar a diarrea).
- Erupción, posiblemente con dolor en las articulaciones.

En casos muy raros, **NEXIUM®** puede afectar a los glóbulos blancos provocando una deficiencia inmunitaria. Si tiene una infección con síntomas como fiebre con un empeoramiento **grave** del estado general o fiebre con síntomas de una infección local como dolor en el cuello, garganta, boca o dificultad para orinar, debe consultar a su médico lo antes posible para descartar una disminución del número de glóbulos blancos (agranulocitosis) mediante un análisis de sangre. Es importante que, en este caso, informe sobre su medicación.

No se preocupe por esta lista de posibles efectos adversos. Es probable que usted no presente ninguno de ellos. Si alguno de los efectos adversos se torna grave, o si observa algún efecto adverso que no se menciona en este prospecto, consulte a su médico.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento: "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. CONSERVACIÓN DE NEXIUM®

- Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.
- Mantener fuera del alcance y vista de los niños.
- No utilice **NEXIUM®** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y sobre.
- La suspensión reconstituida debe ser utilizada dentro de los 30 minutos.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de NEXIUM® granulado gastroresistente para suspensión oral contiene

El principio activo es esomeprazol. Cada sobre contiene 10 mg de esomeprazol (equivalente magnesio trihidrato). Los otros componentes son: Copolímero del ácido metacrílico-Acrilato de etilo; Talco; Esferas de Azúcar; Hidroxipropilcelulosa; Hipromellosa; Citrato de trietilo; Estearato de magnesio; Monoestearato de glicerilo; Polisorbato 80; Glucosa anhidra; Crospovidona; Goma de xantano; Acido cítrico anhidro; Oxido de hierro amarillo.

Revisión interna AZ: 03-dic-19

Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354

Página 7 de 8

FE-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT

Página 15 de 50

IF-2019-107869668-APN-DGA#ANMAT



Contenido del envase: Sobre hecho de laminado de aluminio, donde la capa de aluminio suministra una barrera contra la humedad.
Envase que contiene 28 sobres.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen SE-151 85, Suecia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.245. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.


Farm. Andrea Aranguren
Co-Directora Técnica
AstraZeneca S.A.
M.N. 17635
M.P. 21354



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-53269304- ASTRAZENECA - Inf. pacientes Granulado - Certificado N49245

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:30:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 10:30:22 -03:00