



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **0386**

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019232-12-7 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 para la Especialidad Medicinal denominada NEXIUM / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 40 mg - GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL 10 mg - POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV e INFUSIÓN 40 mg; aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0386

Que a fojas 476 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NEXIUM / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 40 mg - GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL 10 mg - POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV e INFUSIÓN 40 mg, aprobada por Certificado N° 49.245 y Disposición N° 6576/00, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 41 a 73 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), 74 a 106 (GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL) y de fojas 107 a 139 (POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6576/00 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 51 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), 74 a 84 (GRANULADO



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0386**

GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL) y 107 a 117 (POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE) de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.245 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019232-12-7

DISPOSICIÓN Nº

js

0386


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTENDENTE
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....0386..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.245 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEXIUM / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 40 mg - GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL 10 mg - POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV e INFUSIÓN 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6576/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005166-00-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7976/11.-	Prospectos de fs. 41 a 73 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), 74 a 106 (GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL) y de fojas 107 a 139 (POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE), corresponde desglosar de fs. 41 a 51 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), 74 a 84 (GRANULADO GASTRORRESISTENTE PARA SUSPENSION ORAL)



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

		y 107 a 117 (POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE).-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.245 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

22 ENE 2013

Expediente Nº 1-0047-0000-019232-12-7

DISPOSICIÓN Nº

js

0386

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.7.



PROYECTO DE PROSPECTO
NEXIUM® 20 mg y 40 mg
ESOMEPRAZOL 20 mg y 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

COMPOSICION

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, Oxido de hierro marrón rojizo CI 77491, Oxido 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, Oxido de hierro marrón rojizo CI 77491.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: A02B C05

Inhibidor de la bomba de protones.

INDICACIONES**NEXIUM®** está indicado para:**Adultos**

Alivio /control de los síntomas y curación de las lesiones relacionadas con el ácido gástrico (gastritis agudas y crónicas) 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 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 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.
- 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



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



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, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10%, respectivamente) fueron randomizados para recibir solución para infusión de **NEXIUM**[®] (n=375) o placebo (n=389). Seguido de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron u 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 las drogas antisecretoras, 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.

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.



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*.

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.

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 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 poliformo CYP2C19, responsable de la formación de los hidroxilo 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 40mg 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% ± 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.

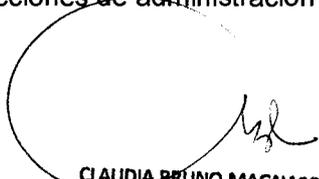
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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 dispersarse en medio vaso de agua sin gas. No se deben usar otros líquidos debido a que el recubrimiento entérico puede disolverse. 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 con dificultad para tragar, los comprimidos pueden dispersarse 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



CLAUDIA BRÚNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



**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 20mg 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.

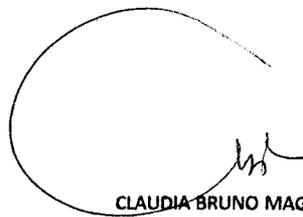
- *Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison*

- 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:



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.





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 a suspensión oral **NEXIUM®** 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 ≥ 10kg

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo comprobado por medio de endoscopia

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

Peso ≥ 20 kg; 10 mg o 20 mg una vez por día durante 8 semanas.

- *Control a largo plazo de pacientes con esofagitis cicatrizada para prevenir recidivas.*
10 mg una vez por día.

- *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 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.

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 sección 5.1).

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.


CLAUDIA BRÚNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



**CONTRAINDICACIONES**

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

Esomeprazol al igual que otros IBPs no deben administrarse con nelfinavir.

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.

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

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").

Al prescribir Esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori* se debe considerar las posibles interacciones medicamentosas para todos los componentes en la triple terapia. La claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y por lo tanto se deben considerar las contraindicaciones y las interacciones con la claritromicina cuando se use la triple terapia en pacientes que toman concurrentemente otras drogas metabolizadas a través de CYP3A4 tal como por ejemplo la cisaprida.

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

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un leve riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

No se recomienda la co-administración de Esomeprazol con atazanavir (ver Interacción con otros productos medicinales 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.

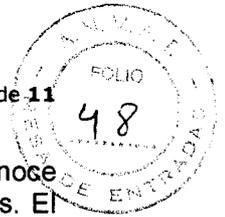
Esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al comenzar o finalizar el tratamiento con Esomeprazol, debe considerarse las posibles interacciones con los fármacos metabolizados a través de CYP2C19. Se observa una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver sección 4.5). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, debe desestimarse el uso concomitante de Esomeprazol y clopidogrel.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El nivel aumentado de 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.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas*****Productos medicinales con absorción dependiente de pH***

La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con Esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de las drogas si el mecanismo de absorción está influenciado por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de secreción ácida o antiácidos, la absorción del ketoconazol e itraconazol puede disminuir y la absorción de la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con Esomeprazol.



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 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.

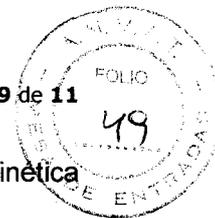
Drogas metabolizadas por CYP2C19

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. La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el clearance del diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se empieza o termina el tratamiento con Esomeprazol.

El omeprazol (40 mg una vez por día) aumentó la Cmax y el AUC del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

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.

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 (t1/2) 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 especiales y precauciones especiales para su uso").



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

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.

En un estudio clínico cruzado, clopidogrel (300 mg dosis de carga seguida por 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando se administraron clopidogrel y omeprazol de manera concomitante. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IPA) se redujo un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) 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.

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de Esomeprazol

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.

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 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

No se han observado efecto alguno.

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 ≥1/100 a <1/10; poco frecuente ≥1/1000 a <1/100; rara ≥1/10000 a <1/1000; muy rara <1/10000; no se conoce (no puede ser estimado desde los datos disponibles)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

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

Muy raro: hipomagnesemia

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

Poco frecuente: boca seca

Raro: estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

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)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Raro: artralgia, mialgia

Muy raro: debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: nefritis intersticial

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

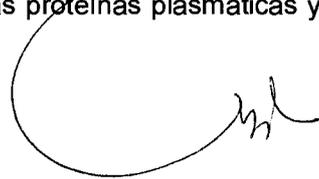
Muy raro: ginecomastia

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Raro: malestar, aumento del sudor

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 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.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C. Almacenar en su envase original (blister).

INSTRUCCIONES PARA SU USO.

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 dispersión 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 dispersar 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.

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.245.

Elaborado en AstraZeneca AB, Suecia.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

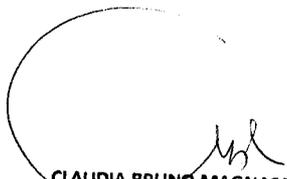
Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

NEXIUM®

ESOMEPRAZOL 10 mg

Granulado gastrorresistente 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 añosEn combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori***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®.

Alivio /control de los síntomas y curación de las lesiones relacionadas con el ácido gástrico (gastritis agudas y crónicas) Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

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

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

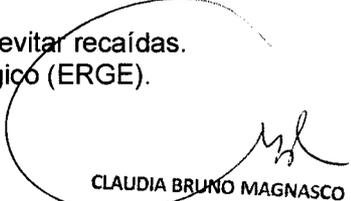
- curación de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

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

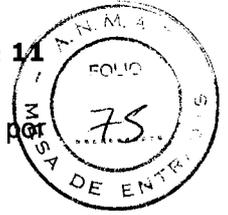
- Curación de úlceras gástricas asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroides.
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a terapias con antiinflamatorios no esteroides en pacientes con riesgo.

*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).



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



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 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 en el quinto día.

Después de 5 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

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.

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.

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.

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 endoscopía (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.

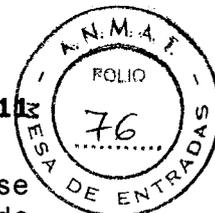
Peso ≥20 kg: tratamiento de una vez al día con 10 ó 20 mg de Esomeprazol.

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 endoscopía de seguimiento, 43 (93,3%) de estos pacientes presentaron la curación de la esofagitis erosiva durante las 8 semanas.

ERGE - entre 0 y 11 meses de edad


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

2



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, redujo el porcentaje medio de tiempo con pH <4 intra-esofágico.

El perfil de seguridad resultó similar al observado en adultos.

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 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%.

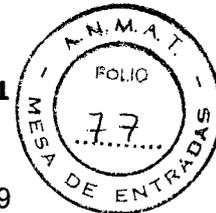
La ingestión de alimentos demora y disminuye la absorción del Esomeprazol aunque esto no tiene influencia significativa sobre el efecto del Esomeprazol en la acidez intragástrica.

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 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.

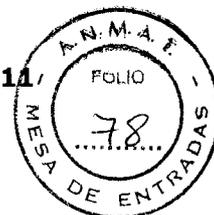
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología

Población pediátrica



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



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.

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 sección 5.1).

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 20mg 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.

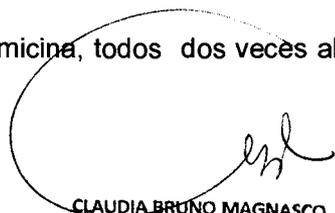
Adultos

- *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



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

2



- *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 resangrado de úlceras pépticas:*
40mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención inducida por vía I.V. del resangrado 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.

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.

CONTRAINDICACIONES

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

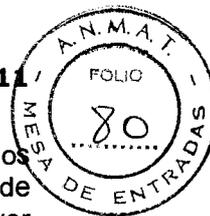
No debe administrarse Esomeprazol con nelfinavir (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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.


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.





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 sección Indicaciones)

Debe indicarse a los pacientes que reciben el tratamiento a 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. Al prescribir Esomeprazol para un tratamiento según las necesidades, deben considerarse las interacciones con otros medicamentos debido a que pueden fluctuar las concentraciones plasmáticas del Esomeprazol. Ver sección 4.5.

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

No se recomienda la co-administración de Esomeprazol con atazanavir (ver sección 4.5). 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.

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 sección 4.5). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, debe desestimarse el uso concomitante de Esomeprazol y clopidogrel.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El nivel aumentado de CgA puede interferir con las investigaciones para detectar tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, se debe discontinuar temporalmente el tratamiento con Esomeprazol durante por lo menos cinco días antes de las mediciones de CgA.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas

Productos medicinales con absorción dependiente del pH.

La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con Esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de las drogas si el mecanismo de absorción está influenciado por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de secreción ácida o antiácidos, la absorción del ketoconazol e itraconazol 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 en un 10% (hasta 30% en dos de cada 10 sujetos). La toxicidad de digoxina ha sido raras veces reportada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra Esomeprazol a ancianos en altas dosis. Se debe reforzar el monitoreo terapéutico de digoxina.

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 nefinavir 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 por día) con atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg a sujetos voluntarios sanos dio como resultado una reducción importante en la exposición al atazanavir (aproximadamente una disminución del 75% en AUC, Cmax y

C_{min}). Incrementar la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol en la exposición al 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 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.

Fármacos metabolizados por la 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 a demanda. La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el *clearance* del diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Al introducir o suspender el tratamiento con el Esomeprazol, se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína. El omeprazol (40 mg una vez por día) incrementó el C_{max} de voriconazol (un sustrato de la CYP2C19) y el AUC_T, en un 15% y 41% respectivamente. En un estudio clínico la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol a los pacientes tratados con warfarina 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 realizar controles al iniciar y terminar el tratamiento con Esomeprazol, durante el tratamiento concomitante con warfarina u otros derivados de la cumarina.

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 en función del tiempo (AUC_T) 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.

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

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

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.

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de Esomeprazol.



El Esomeprazol se metaboliza a través de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de la CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día) duplicó la exposición (AUC) al Esomeprazol. La administración concomitante del Esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede duplicar la exposición al Esomeprazol. El voriconazol inhibidor de la CYP2C19 y la CYP3A4 incrementó el AUC_T del omeprazol en un 280%. Usualmente no se requiere un ajuste de dosis de Esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, se debe considerar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa y en el caso de que se indique un tratamiento a largo plazo. Un tratamiento de larga duración es indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años de edad, ver sección 4.1).

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. Con la mezcla racémica de omeprazol, los datos de varios estudios de embarazos expuestos obtenidos de estudios epidemiológicos, indican que no hubo efectos de malformaciones ni fetotóxicos. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica omeprazol, que incluyen una cantidad de embarazos con exposición al medicamento, no indican efectos de malformación o fetotóxicos. Los estudios de Esomeprazol sobre animales no indican efectos nocivos directos o indirectos en el 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 la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han observado efectos.

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 >1/10; frecuente ≥1/100 a <1/10; poco frecuente ≥1/1000 a <1/100; rara ≥1/10000 a <1/1000; muy rara <1/10000; no se conoce (no puede ser estimado desde los datos disponibles).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Raro: Malestar, sudoración aumentada

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: Broncoespasmo

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Muy raro: Agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Dolor de cabeza

Poco frecuente: Mareo, parestesia, somnolencia

Raro: Disgeusia

Trastornos del sistema inmune

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

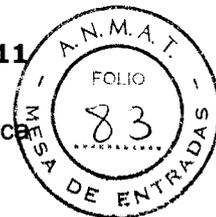
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuente: Dermatitis, prurito, erupción, urticaria

Raro: Alopecia, fotosensibilidad



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



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

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 gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náusea/vómito.

Poco frecuente: Boca seca

Raro: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco frecuente: Edema periférico

Raro: Hiponatremia

Muy Raro: Hipomagnesemia

Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Raro: Artralgia, mialgia

Muy raro: Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: Nefritis intersticial

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: Insomnio

Raro: Agitación, confusión, depresión

Muy raro: Agresión, alucinaciones

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Muy raro: Ginecomastia

Trastornos oculares

Raro: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: Vértigo

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.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 25 °C.

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Para pacientes que tengan colocada una sonda nasogástrica o gástrica

Para una dosis de 10 mg agregar el contenido de un sobre de 10 mg a una jeringa que contenga 15 mL de agua.

Para una dosis de 20 mg agregar el contenido de dos sobres de 10 mg a una jeringa que contenga 30 mL de agua.

Inmediatamente agitar la jeringa y dejar durante unos pocos minutos para que se espese.

Agitar la jeringa e inyectar a través de la sonda nasogástrica o gástrica dentro de los 30


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



minutos. Rellenar la jeringa con 15 mL de agua y agitar y hacer salir el contenido remanente de la sonda nasogástrica o gástrica hacia el estómago.

PRESENTACIÓN

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 49.245

Elaborado en AstraZeneca AB, Suecia.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

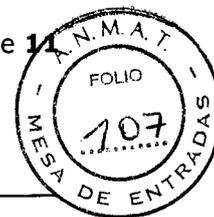
Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

NEXIUM® IV

ESOMEPRAZOL 40 mg

Polvo para solución inyectable IV e infusión.

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada vial de NEXIUM® IV contiene: Esomeprazol (como Esomeprazol sódico) 40 mg.
Excipientes: Edetato disódico dihidratado; Hidróxido de sodio c.s. para ajuste del pH.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: A02B C05
Inhibidor de la bomba de protones.

INDICACIONES

NEXIUM® IV para inyección e infusión se indica para:

Tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es posible, en casos como:

- la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis y/o síntomas graves de reflujo
- la curación de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE
- la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo.
- prevención de resangrado tras una endoscopia terapéutica para úlceras gástricas o duodenales sangrantes graves.

Niños y adolescentes de 1-18 años

- tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es posible, en casos como:
- la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis erosiva por reflujo y/o síntomas graves de reflujo

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

El Esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción ácido gástrica 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.

Sitio y mecanismo de acción

El Esomeprazol es una base débil y se concentra y convierte a la forma activa en un entorno 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

En pacientes sintomáticos con ERGE, después de 5 días de dosificación oral con 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas de las 24 horas del día respectivamente. El efecto es similar sin considerar si el Esomeprazol se administra por vía oral o intravenosa.

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 después de la administración oral de Esomeprazol.

Durante la administración intravenosa de 80 mg de Esomeprazol como infusión de bolo durante 30 minutos seguido de una infusión intravenosa continua de 8 mg/h durante 23,5 horas, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 y pH superior a 6 durante un tiempo medio de 21 horas y 11-13 horas respectivamente, durante 24 horas en sujetos sanos.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



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 8 semanas de tratamiento por vía oral.

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). Seguido de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron u 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 las drogas antisecretoras, 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.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento a largo plazo con Esomeprazol administrado por vía oral, un aumento de la cantidad de las células ECL posiblemente relacionadas con los aumentos de los niveles de gastrina sérica.

Durante el tratamiento por vía oral a largo plazo con drogas antisecretoras, se ha informado un 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 parecen 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*.

Población pediátrica

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, redujo el porcentaje medio de tiempo con pH <4 intra-esofágico. El perfil de seguridad resultó similar al observado en adultos.

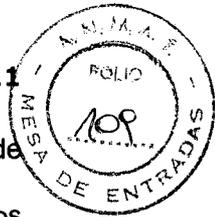
Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El 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.

Metabolismo y excreción

El Esomeprazol se metaboliza completamente mediante el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del Esomeprazol depende de la CYP2C19 polimórfica, 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 una 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 la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas después de la administración, repetida una vez al día. La exposición total aumenta con la administración repetida de Esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y produce una relación no lineal dosis-AUC 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 sulfónico.

El Esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración de una vez al día.

Después de dosis repetidas de 40 mg administradas como inyecciones intravenosas, la concentración plasmática máxima media es de aproximadamente 13,6 micromol/L. La concentración plasmática máxima media después de las correspondientes dosis orales es de aproximadamente 4,6 micromol/l. Un aumento más pequeño (de alrededor del 30%) puede observarse en la exposición total después de la administración intravenosa en comparación con la administración oral.

Existe un aumento lineal de dosis en la exposición total seguido de la administración intravenosa de Esomeprazol como una infusión de 30 minutos (40 mg, 80 mg o 120 mg) seguido de una infusión continua (4 mg/h o 8 mg/h) durante 23,5 horas.

Los principales metabolitos del Esomeprazol no tienen efectos sobre la secreción 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 original se halla en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente el $2,9 \pm 1,5\%$ de la población carece de la 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 repetidas administraciones de una vez al día de 40 mg de Esomeprazol, el área media bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores pobres que en pacientes con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente en un 60%. Diferencias similares se han observado para la administración intravenosa de Esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicancias para la posología del Esomeprazol.

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

Después de una dosis única oral de 40 mg de Esomeprazol, la exposición total media 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. Se han observado diferencias similares para la administración intravenosa del Esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología del Esomeprazol.

El metabolismo del Esomeprazol no cambia de manera significativa en ancianos (71-80 años de edad).

Después de la administración de una única dosis oral de 40 mg de Esomeprazol, la exposición total media es de aproximadamente 30% mayor en mujeres que en hombres. No se observa ninguna diferencia entre sexos después de la administración repetida una vez al día. Se han observado diferencias similares en la administración intravenosa de Esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicancias para la posología del Esomeprazol.

El metabolismo del Esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede alterarse. El índice metabólico disminuye en pacientes con disfunción hepática severa lo que causa el duplicado de la exposición total del Esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes con ERGE con disfunción severa.



Para pacientes con úlceras sangrantes y disfunción hepática grave, seguido de una dosis inicial de bolo de 80 mg, una dosis de infusión intravenosa continua máxima de 4 mg/h durante 71,5 horas puede ser suficiente. Esomeprazol o sus principales metabolitos no demuestran una tendencia a la acumulación durante la administración 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

En un estudio randomizado, multinacional, abierto de dosis repetidas, se administró Esomeprazol como una inyección de 3 minutos una vez al día durante cuatro días. El estudio incluyó un total de 59 pacientes pediátricos entre 0-18 años de los cuales 50 pacientes (7 niños entre 1-5 años) completaron el estudio y fueron evaluados en cuanto a la farmacocinética del Esomeprazol.

La tabla a continuación describe la exposición sistémica al Esomeprazol después de la administración intravenosa como una inyección de 3 minutos en pacientes pediátricos y en sujetos adultos sanos. Los valores en la tabla son medias geométricas (rango). La dosis de 20 mg para adultos fue administrada como una infusión de 3 minutos. El C_{ss,max} fue medido después de la dosis en todos los grupos pediátricos y 7 minutos después de la dosis en los adultos administrados con dosis de 40 mg, y después de la discontinuación de la infusión en adultos administrados con dosis de 20 mg.

Grupo etario	Grupo de dosis	AUC (µmol*h/l)	C _{ss,max} (µmol/l)
0-1 mes*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 meses*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 años	10 mg/kg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 años	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 años	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Adultos	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Un paciente en el grupo etario 0 a 1 mes fue definido como un paciente con una edad corregida de ≥32 semanas completas y <44 semanas completas, donde la edad corregida fue la suma de la edad gestacional y la edad después del nacimiento en semanas completas. Un paciente en el grupo etario 1 a 11 meses presentó una edad corregida de ≥44 semanas completas.

** Dos pacientes excluidos, 1 con una mayor probabilidad de ser un mal metabolizador de CYP2C19 y 1 con tratamiento concomitante con un inhibidor de CYP3A4.

Las predicciones basadas en el modelo indican que el C_{ss,max} tras la administración intravenosa de Esomeprazol como una infusión de 10 minutos, 20 minutos y 30 minutos se reducirá en un promedio de 37% a 49%, 54% a 66% y 61% a 72%, respectivamente, en todos los grupos etarios y de dosificación comparado como cuando la dosis se administra como una inyección de 3 minutos.

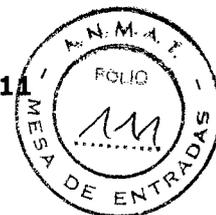
Datos preclínicos de seguridad

Los estudios preclínicos no revelan riesgos particulares para los seres humanos basados en estudios convencionales de toxicidad de dosis única y repetida, toxicidad embrionario-fetal y mutagenesis. Los estudios de carcinogenesis en ratas con mezcla racémica han demostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos son el resultado de hipergastrinemia sostenida y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observa tras el tratamiento a largo plazo en ratas con inhibidores de la secreción ácida gástrica. En el programa no clínico para la formulación intravenosa de Esomeprazol no surgió evidencia alguna de vaso-irritación pero se observó una reacción inflamatoria leve del tejido en el sitio de la inyección tras la inyección sub-cutánea (parevénosa).


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



0386

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN****Adultos**

Tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es posible

Para los pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral, pueden tratarse por vía intravenosa con 20-40 mg una vez al día. Los pacientes con esofagitis por reflujo deben ser tratados con 40 mg una vez al día.

Los pacientes tratados sintomáticamente con enfermedad por reflujo deben ser tratados con 20 mg una vez al día.

Para la curación de úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE, la dosis habitual es de 20 mg una vez al día. Para la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con tratamiento con AINE, los pacientes de riesgo deben ser tratados con 20 mg una vez al día.

Por lo general la duración del tratamiento i.v es breve y debe realizarse la transferencia al tratamiento oral tan pronto como sea posible.

Prevención de resangrado de úlceras gástricas y duodenales

Tras una endoscopia terapéutica para úlceras gástricas o duodenales sangrantes graves, deben administrarse 80 mg como una infusión en bolos durante 30 minutos, seguido por una infusión intravenosa continua de 8 mg/h administrados durante 3 días (72 horas).

El tratamiento intravenoso debe acompañarse por un tratamiento oral de supresión de acidez.

Método de administración

Inyección IV

Dosis de 40 mg

Se debe administrar 5 ml de solución reconstituida (8 mg/ml) como inyección intravenosa durante un período de por lo menos 3 minutos

Dosis de 20 mg

Debe administrarse 2,5 ml o la mitad de solución reconstituida (8 mg/ml) como inyección intravenosa durante un período de por lo menos 3 minutos. Toda solución no utilizada debe ser desechada.

Infusión

Dosis de 40 mg

La solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un período de 10 a 30 minutos.

Dosis de 20 mg

La mitad de la solución reconstituida debe administrarse como una infusión intravenosa durante un período de aproximadamente 10 a 30 minutos. Debe desecharse la solución que no se utilice.

Dosis bolo de 80 mg

Debe administrarse la solución reconstituida como una infusión intravenosa continua durante 30 minutos.

Dosis de 8 mg/h

Debe administrarse la solución reconstituida como una infusión intravenosa continua durante un período de 71,5 horas (velocidad de infusión calculada de 8 mg/h).

Ver el plazo de caducidad para la solución reconstituida en Precauciones especiales para su almacenamiento.

Niños y adolescentes de 1-18 años

Tratamiento antisecretorio gástrico cuando la vía oral no es posible.

Los pacientes que no pueden tomar medicación oral pueden ser tratados de forma parenteral una vez al día, como parte de un período completo de tratamiento para ERGE (ver dosis en la tabla a continuación). Generalmente, la duración del tratamiento intravenoso debe ser corta y el cambio al tratamiento oral debe realizarse lo antes posible.

2

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Dosis intravenosas recomendadas de Esomeprazol

Grupo etario	Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo	Tratamiento sintomático de ERGE
1-11 años	Peso <20 kg: 10 mg una vez al día Peso ≥20 kg: 10 mg ó 20 mg una vez al día	10 mg una vez al día
12-18 años	40 mg una vez al día	20 mg una vez al día

Método de administración

Para preparación de solución reconstituida, ver Instrucciones para su uso, manejo y desecho

Inyección

Dosis de 40 mg

Debe administrarse una solución reconstituida de 5 ml (8 mg/ml) como inyección intravenosa durante un período de por lo menos 3 minutos.

Dosis de 20 mg

Se debe administrar 2,5 ml o la mitad de solución reconstituida (8 mg/ml) como inyección intravenosa durante un período de por lo menos 3 minutos. Toda solución no utilizada debe ser desechada

Dosis de 10 mg

Debe administrarse 1,25 ml de solución reconstituida (8 mg/ml) como inyección intravenosa durante un período de por lo menos 3 minutos. Toda solución no utilizada debe ser desechada.

Infusión

Dosis de 40 mg

Debe administrarse la solución reconstituida como inyección intravenosa durante un período de 10-30 minutos.

Dosis de 20 mg

Debe administrarse la mitad de la solución reconstituida como infusión intravenosa durante un período de 10-30 minutos. Toda solución no utilizada debe ser desechada.

Dosis de 10 mg

Debe administrarse un cuarto de la solución reconstituida como infusión intravenosa durante un período de 10-30 minutos. Toda solución no utilizada debe ser desechada.

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

ERGE: 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 diaria de **NEXIUM® IV** de 20 mg (Ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Úlceras sangrantes: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para pacientes con insuficiencia hepática grave, tras una dosis en bolo inicial de 80 mg de **NEXIUM®** para infusión, una dosis de infusión intravenosa continua de 4 mg/h por 71,5 horas puede ser suficiente.

Pacientes Ancianos

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

CONTRAINDICACIONES

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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S/A



Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones (IBP), Esomeprazol no debe administrarse con nefitnavir (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 sospeche o confirme úlcera gástrica, se debe excluir la neoplasia, debido a que el tratamiento con **NEXIUM® IV** puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protón puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones como las producidas por Salmonella y Campylobacter.

No se recomienda la co-administración de Esomeprazol con atazanavir (Ver Interacciones 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.

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 sección 4.5). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, debe desestimarse el uso concomitante de Esomeprazol y clopidogrel.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El nivel aumentado de 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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacción han sido realizados solamente en adultos.

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas

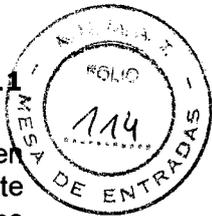
Medicamentos cuya absorción depende del pH

La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con **NEXIUM® IV** puede aumentar o disminuir la absorción de las drogas si el mecanismo de absorción está influenciado por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción del ketoconazol e itraconazol puede disminuir y la absorción de la digoxina puede aumentar durante el tratamiento con **NEXIUM® IV**. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta 30% en dos de cada diez sujetos). La toxicidad de digoxina ha sido raras veces reportada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra Esomeprazol a ancianos en altas dosis. Se debe reforzar el monitoreo terapéutico de digoxina.

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 nefinavir 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 atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una reducción sustancial en la exposición al atazanavir (reducción de aproximadamente 75% en AUC, C_{max} y C_{min}). Aumentando la dosis de atazanavir a 400 mg no se compensó el efecto del omeprazol sobre la exposición al 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 lopinavir (con o 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.

Medicamentos metabolizados 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 de los mismos.

La administración oral concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el *clearance* del diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración oral 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.

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó 15% y 41% respectivamente la C_{max} y el AUC del voriconazol (sustrato de la CYP2C19).

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

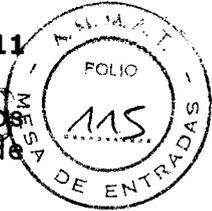
En voluntarios sanos, la administración oral concomitante de 40 mg de Esomeprazol y cisaprida produjo un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del 31% pero sin un aumento significativo en los niveles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

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

No se han realizado estudios de interacción in vivo con tratamiento intravenoso de dosis alta (80 mg+8mg/h). El efecto del Esomeprazol en medicamentos metabolizados por la enzima CYP2C19 puede ser más pronunciado durante este régimen, y se debe controlar a los pacientes más detenidamente en caso de reacciones adversas, durante el período de tratamiento intravenoso de 3 días.

En un estudio clínico cruzado, clopidogrel (300 mg dosis de carga seguida por 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó un 46%. (Día 1) y 42% (Día 5) cuando se administraron clopidogrel y omeprazol de manera concomitante. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IPA) se redujo un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) 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.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Se reportaron datos inconsistentes de estudios observacionales y clínicos sobre las implicancias clínicas de esta interacción PK/PD en términos de eventos cardiovasculares mayores.

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de Esomeprazol

El Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración oral concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), produjo una duplicación de la exposición (AUC) al Esomeprazol.

La co-administración de Esomeprazol y de un fármaco que inhibe tanto la CYP2C19 como la CYP3A4 puede duplicar la exposición al Esomeprazol. El voriconazol, un inhibidor de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, aumentó un 280% el AUC_T del omeprazol. Generalmente, no es necesario ajustar la dosis del Esomeprazol en ninguna de estas dos situaciones. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave o cuando está indicado un tratamiento de larga duración.

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® IV se carece de datos en mujeres embarazadas. 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 prescribir NEXIUM® IV 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® IV no debe usarse durante el amamantamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

NEXIUM® IV probablemente no afecte la capacidad de conducir o utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Se han identificado o se sospecha de las siguientes reacciones adversas de la droga en el programa de ensayos clínicos para el Esomeprazol administrado por vía oral o vía intravenosa y luego de la comercialización al administrarse por vía oral.

Las reacciones se clasifican según su frecuencia; muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1000$, $< 1/100$; raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raras $< 1/10000$, no se conoce (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 raros: hipomagnesemia.

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.

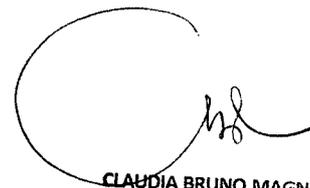
Raro: disgeusia.

Trastornos oculares

Raro: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: vértigo.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náusea/vómito.

Poco frecuente: boca seca.

Raro: estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares

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

Frecuente: reacciones en el sitio de administración*.

Poco frecuente: dermatitis, prurito, erupción, urticaria.

Raro: alopecia, fotosensibilidad.

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

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Frecuente: artralgia, mialgia.

Muy raro: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: nefritis intersticial.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Muy raro: ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Raro: malestar, sudoración aumentada.

*Las reacciones en el sitio de administración se han observado principalmente en un estudio con una exposición de dosis elevada durante 3 días (72 horas).

Se ha informado sobre alteración visual irreversible en casos aislados de pacientes críticamente enfermos que han sido tratados con inyección intravenosa de omeprazol (el racemato), especialmente a dosis altas, aunque no se ha establecido una relación causal.

Población pediátrica

Un estudio randomizado, multinacional, abierto fue realizado para evaluar la farmacocinética de dosis intravenosas repetidas durante 4 días una vez al día de Esomeprazol en pacientes pediátricos 0-18 años de edad (ver sección 5.2). Un total de 57 pacientes (8 niños en el grupo etario 1-5 años) fueron incluidos para evaluación de seguridad. Los resultados de seguridad son consistentes con el perfil de seguridad conocido de Esomeprazol y no se identificaron nuevos signos de seguridad.

SOBREDOSIS

Existe experiencia muy limitada hasta la fecha con respecto a la sobredosis deliberada. Los síntomas descritos en relación con una dosis oral de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis únicas orales de 80 mg de Esomeprazol y dosis intravenosas de 308 mg durante 24 horas no trajeron consecuencias. 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 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.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU ALMACENAMIENTO

Mantener NEXIUM IV al abrigo de la luz en su envase externo original.

Conservar por debajo de 30°C.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Sin embargo, los viales pueden conservarse expuestos a la luz interior normal fuera del envase durante un periodo de hasta 24 horas.

Solución reconstituida para inyección IV e infusión.

Se ha demostrado durante 12 horas a 30° C la estabilidad química, física en uso de la solución reconstituida. Desde el punto microbiológico debe usarse inmediatamente.

INCOMPATIBILIDADES

La solución reconstituida no debe mezclarse o co-administrarse en el mismo grupo de infusión con ninguna otra droga, excepto con las detalladas en Instrucciones para su uso, manejo y desecho.

INSTRUCCIONES PARA SU USO, MANEJO Y DESECHO

Debe inspeccionarse visualmente la solución reconstituida en cuanto a partículas y decoloración antes de la administración. Debe utilizarse solamente solución transparente. Único uso solamente. Si no se requiere de la totalidad del contenido del vial reconstituido, toda solución no utilizada debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Inyección IV

Inyección de 40 mg

Una solución para inyección (8 mg/ml) se prepara agregando 5 ml de 0,9% de cloruro de sodio para uso intravenoso al vial de 40 mg de Esomeprazol.

La solución reconstituida para inyección es transparente e incolora a ligeramente amarilla.

Infusión de 40 mg

Una solución para infusión se prepara disolviendo el contenido de un vial de 40mg de Esomeprazol en hasta 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para uso intravenoso.

La solución reconstituida para infusión es transparente e incolora a ligeramente amarilla

Infusión 80 mg

Una solución para inyección se prepara disolviendo el contenido de dos viales de 40 mg de Esomeprazol en hasta 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para uso intravenoso.

La solución reconstituida para infusión es transparente e incolora a ligeramente amarilla.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 y 10 viales.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.245

Elaborado en AstraZeneca AB, Suecia.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de Revisión:

Disposición ANMAT N°



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.