



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1701-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Febrero de 2019

**Referencia:** EX-2018-47231834-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-47231834-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LOSEC / OMEPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, OMEPRAZOL (como omeprazol magnésico) 10 mg – OMEPRAZOL (como omeprazol magnésico) 20 mg – OMEPRAZOL (como omeprazol magnésico) 40 mg; aprobada por Certificado N° 38.762.

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

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

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LOSEC / OMEPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, OMEPRAZOL (como omeprazol magnésico) 10 mg – OMEPRAZOL (como omeprazol magnésico) 20 mg – OMEPRAZOL (como omeprazol magnésico) 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-66000538-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.762, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos.

EX-2018-47231834-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.02.14 17:45:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 17:45:08 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO

### LOSEC® OMEPRAZOL 10 mg, 20 mg y 40 mg Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Sueca

#### COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de **LOSEC® 10 mg** contiene: Omeprazol (como omeprazol magnésico) 10 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina; Copolímero del ácido metacrílico-acrilato de etilo; Esferas de Azúcar; Hipromelosa; Trietil citrato; Talco; Hidroxipropilcelulosa; Crospovidona; Polietilenglicol 6000; Dióxido de Titanio; Monoestearato de Glicerilo; Estearato de Magnesio; Estearil fumarato de sodio; Parafina sólida; Polisorbato 80; Oxido de hierro rojo; Oxido de hierro amarillo.

Cada comprimido de **LOSEC® 20 mg** contiene: Omeprazol (como omeprazol magnésico) 20 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina; Copolímero del ácido metacrílico-acrilato de etilo; Esferas de Azúcar; Hipromelosa; Trietil citrato; Talco; Hidroxipropilcelulosa; Crospovidona; Polietilenglicol 6000; Dióxido de Titanio; Monoestearato de Glicerilo; Estearato de Magnesio; Estearil fumarato de sodio; Parafina sólida; Polisorbato 80; Oxido de hierro rojo.

Cada comprimido de **LOSEC® 40 mg** contiene: Omeprazol (como omeprazol magnésico) 40 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina; Copolímero del ácido metacrílico-acrilato de etilo; Esferas de Azúcar; Hipromelosa; Trietil citrato; Talco; Hidroxipropilcelulosa; Crospovidona; Polietilenglicol 6000; Dióxido de Titanio; Monoestearato de Glicerilo; Estearato de Magnesio; Estearil fumarato de sodio; Parafina sólida; Polisorbato 80; Oxido de hierro rojo.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: A02BC01

Inhibidor de la bomba de protones.

#### INDICACIONES:

**LOSEC®** comprimidos gastrorresistentes está indicado para:

##### Adultos:

- Tratamiento de úlceras duodenales
- Prevención de recaída de úlceras duodenales
- Tratamiento de úlceras gástricas
- Prevención de recaída de úlceras gástricas
- En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en enfermedad por úlcera péptica
- Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas con AINES
- Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con AINES en pacientes en riesgo
- Tratamiento de esofagitis por reflujo
- Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis por reflujo curada
- Tratamiento de enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomático
- Tratamiento de síndrome de Zollinger-Ellison

##### Uso pediátrico:

Niños mayores de 1 año de edad  $\geq 10$  kg:

- Tratamiento de esofagitis por reflujo
- Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en enfermedad por reflujo gastro-esofágico

Niños y adolescentes mayores de 4 años de edad:

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

IF-2018-48000908-APN-DGRM-ANMAT

FARM. ALIÁN FLORI  
Director Técnico - Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
Página 1 de 12  
Página 1 de 12

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

### Propiedades farmacodinámicas:

#### Mecanismo de acción:

El omeprazol, una mezcla racémica de dos enantiómeros, reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida gástrica, con sólo una dosis diaria.

El omeprazol es una base débil que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares dentro la célula parietal, donde inhibe la enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa, la bomba de protones. Este efecto en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis-dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo.

#### Efectos farmacodinámicos:

Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden ser explicados por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

#### *Efecto sobre la secreción gástrica de ácido:*

El omeprazol administrado por vía oral una vez al día provee una inhibición rápida y eficaz de la secreción gástrica de ácido diurna y nocturna con un efecto máximo alcanzado dentro de los 4 días de tratamiento. Con 20 mg de omeprazol, una disminución media de por lo menos 80% en la acidez intragástrica de 24 horas es mantenida en pacientes con úlcera duodenal, con la reducción media de la secreción ácida máxima después de la estimulación con pentagastrina siendo de alrededor del 70% a las 24 horas de la administración.

La dosificación oral con 20 mg de omeprazol mantiene un pH intragástrico de  $\geq 3$  durante un tiempo medio de 17 horas en un período de 24 horas en pacientes con úlcera duodenal.

Como consecuencia de la secreción ácida y de la acidez intragástrica reducida, el omeprazol reduce/normaliza la exposición ácida del esófago de forma dosis-dependiente en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. La inhibición de la secreción ácida está relacionada con el área bajo la curva (AUC) concentración plasmática-tiempo de omeprazol y no con la concentración plasmática real en un tiempo determinado.

No se ha observado taquifilaxia durante el tratamiento con omeprazol.

#### *Efecto sobre H. pylori:*

*H. pylori* está asociado a la enfermedad de úlceras pépticas, incluyendo la úlcera duodenal y gástrica. *H. pylori* es un factor importante para el desarrollo de la gastritis. *H. pylori* junto con la acidez gástrica son factores importantes para el desarrollo de úlceras pépticas. *H. pylori* es un factor importante en el desarrollo de gastritis atrófica que se asocia a un aumento del riesgo de padecer carcinoma gástrico.

La erradicación de *H. pylori* con omeprazol y antibióticos está asociada a tasas elevadas de curación y una remisión a largo plazo de las úlceras pépticas.

Se han probado tratamientos duales y se observó que son menos eficaces que los tratamientos triples. Sin embargo, podrían considerarse en casos donde la hipersensibilidad conocida excluye el uso de cualquier combinación triple.

#### *Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:*

Durante el tratamiento a largo plazo, se reportó un leve aumento de la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición pronunciada de la secreción ácida, siendo de carácter benignos y probablemente reversibles.

La disminución de la acidez gástrica debido a cualquier medio, incluido los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento de bacterias gástricas normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con fármacos reductores de la acidez puede llevar a un riesgo ligeramente aumentado de infecciones gastrointestinales como *Salmortella* y *Campylobacter*.

IF-2018-00005498-APN-DORVANNMAT

FARM. HULIAN FIORI

Director Técnico - Apod. **Página 2 de 12**

AtreZenca S.A.  
Página 2 de 2 M.P. 20180

Durante el tratamiento con productos medicinales antsecretorios, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la secreción ácida disminuida. CgA también aumenta debido a la acidez gástrica disminuida. El nivel de CgA aumentado puede interferir en las investigaciones de tumores neuroendócrinos. Los reportes de literatura indican que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe discontinuarse por lo menos 5 días antes de la medición de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no se han normalizado después de 5 días, se deben repetir las mediciones 14 días después de la discontinuación del tratamiento con omeprazol.

Se ha observado un número aumentado de células ECL posiblemente relacionado con los niveles séricos de gastrina en algunos pacientes (tanto niños como adultos) durante un tratamiento con omeprazol a largo plazo. Los hallazgos son considerados sin significación clínica.

#### Uso pediátrico:

En un estudio no controlado en niños (1 a 16 años de edad) con esofagitis por reflujo severo, omeprazol en dosis de 0,7 a 1,4 mg/kg mejoró el nivel de esofagitis en un 90% de los casos y redujo los síntomas de reflujo significativamente. En un estudio simple ciego, niños entre 0-24 meses con enfermedad gastroesofágica por reflujo clínicamente diagnosticada fueron tratados con 0,5, 1,0 ó 1,5 mg de omeprazol/kg. La frecuencia de episodios de vómitos/regurgitación se redujo en un 50% después de 8 semanas de tratamiento independientemente de la dosis.

#### *Erradicación de H. pylori en niños:*

Un estudio randomizado, doble ciego (estudio Hélot) concluyó que el omeprazol, en combinación con dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina), fue seguro y eficaz en el tratamiento de infección por *H. pylori* en niños mayores de 4 años de edad con gastritis: índice de erradicación de *H. pylori*: 74,2% (23/31 pacientes) con omeprazol + amoxicilina + claritromicina versus 9,4% (3/32 pacientes) con amoxicilina + claritromicina. Sin embargo, no se observó evidencia alguna sobre algún beneficio clínico con respecto a síntomas dispépticos. Este estudio no aporta ninguna información para niños menores de 4 años de edad.

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

##### Absorción:

El omeprazol y el omeprazol magnésico son lábiles ante el ácido y, por lo tanto, se administran por vía oral en forma de gránulos con recubrimiento entérico en cápsulas o comprimidos. La absorción del omeprazol es rápida con concentraciones plasmáticas máximas que ocurren aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis. La absorción del omeprazol tiene lugar en el intestino delgado y se completa generalmente dentro de las 3-6 horas. La ingesta concomitante de comida no influye en la biodisponibilidad. La disponibilidad sistémica (biodisponibilidad) de una dosis única oral de omeprazol es de aproximadamente un 40%. Después de la administración repetida una vez al día, la biodisponibilidad aumenta hasta aproximadamente el 60%.

##### Distribución:

El volumen aparente de distribución en sujetos sanos es de aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal. La unión del omeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97%.

La bioequivalencia entre LOSEC® cápsulas y LOSEC® comprimidos gastrorresistentes, basado tanto en el área bajo la curva (AUC) concentración plasmática-tiempo de omeprazol y concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de omeprazol, ha sido demostrado para todas las dosis, 10 mg, 20 mg y 40 mg.

##### Metabolismo:

El omeprazol se metaboliza completamente por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende de CYP2C19 expresado de manera polimórfica, responsable de la formación de hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma. La parte restante depende de otra isoforma específica, la CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de omeprazol. Como consecuencia de la gran afinidad del omeprazol por la CYP2C19, existe la posibilidad de inhibición competitiva y de interacciones metabólicas farmacológicas con otros sustratos para el CYP2C19. Sin embargo, dada la baja afinidad por la CYP3A4, el omeprazol no tiene potencial para inhibir el

metabolismo de otros sustratos de la CYP3A4. Además, el omeprazol carece de efecto inhibidor sobre las principales enzimas CYP.

Aproximadamente el 3% de la población caucásica y el 15-20% de las poblaciones asiáticas carecen de una enzima CYP2C19 funcional, por lo que se los denomina metabolizadores lentos. Es probable que en estas personas el metabolismo del omeprazol esté catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida una vez al día de 20 mg de omeprazol, el AUC media fue de 5 a 10 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos que presentaban una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias también fueron entre 3 y 5 veces superiores. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del omeprazol.

#### Excreción:

La vida media de eliminación plasmática del omeprazol es generalmente inferior a una hora después de una dosis oral única repetida una vez al día. El omeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia alguna a la acumulación durante una administración una vez al día. Casi el 80% de una dosis oral de omeprazol se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces, procedentes principalmente de la secreción biliar.

El AUC del omeprazol aumenta con la administración repetida. Este aumento es dosis-dependiente y da lugar a una relación dosis-AUC no lineal tras la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y la dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y al clearance sistémico causado probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por el omeprazol y/o sus metabolitos (p. ej., la sulfona).

No se han encontrado metabolitos con efecto sobre la secreción gástrica de ácido.

#### Poblaciones especiales:

##### *Función hepática deteriorada:*

El metabolismo del omeprazol en pacientes con disfunción hepática está deteriorado, resultando en un aumento del AUC. El omeprazol no ha demostrado ninguna tendencia a la acumulación con dosis una vez al día.

##### *Función renal deteriorada:*

La farmacocinética del omeprazol, incluyendo la biodisponibilidad sistémica y la tasa de eliminación, no se modifican en pacientes con función renal disminuida.

##### *Ancianos:*

La tasa de metabolismo del omeprazol se reduce de alguna manera en ancianos (75-79 años de edad).

##### *Pacientes pediátricos:*

Durante el tratamiento con las dosis recomendadas a niños desde 1 año de edad, se obtuvieron concentraciones plasmáticas similares a las de los adultos. En niños menores de 6 meses, el clearance del omeprazol es bajo debido a la baja capacidad para metabolizar el omeprazol.

#### **Datos preclínicos de seguridad:**

Se ha observado hiperplasia y carcinoides de células gástricas ECL en estudios realizados en ratas tratadas con omeprazol a lo largo de su ciclo de vida. Estos cambios son el resultado de una hipergastrinemia prolongada secundaria a la inhibición ácida. Se observaron hallazgos similares después del tratamiento con antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones y tras fundectomía parcial. En consecuencia, estos cambios no son un efecto directo de ninguna sustancia activa individual.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

### Posología en adultos:

#### *Tratamiento de úlceras duodenales:*

La dosis recomendada en pacientes con úlcera duodenal activa es de 20 mg de LOSEC® una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en dos semanas. En aquellos pacientes cuyas úlceras no hayan podido curarse totalmente tras el ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de dos semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica, se recomienda 40 mg de LOSEC® una vez al día y,

IF-2018-86080308-APN-DE...  
FARM. JULIÁN FIORI

Director Técnico - Apoderado  
AstraZeneca S.A.

Página 4 de 12  
MAY 2018

generalmente, la curación se alcanza en cuatro semanas en pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica.

*Prevención de recaída de úlceras duodenales:*

Para la prevención de recaída de úlcera duodenal en pacientes con *H. pylori* negativo o cuando la erradicación de *H. pylori* no es posible, la dosis recomendada es de 20 mg de LOSEC® una vez al día. En algunos pacientes una dosis diaria de 10 mg puede ser suficiente. En caso de fracaso del tratamiento, la dosis se puede aumentar a 40 mg.

*Tratamiento de úlceras gástricas:*

La dosis recomendada es de 20 mg de LOSEC® una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce dentro de las cuatro primeras semanas. En aquellos pacientes cuyas úlceras no han podido curarse totalmente después del ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera gástrica con mala respuesta terapéutica, se recomienda una dosis de 40 mg de LOSEC® una vez al día y generalmente se produce la curación dentro de las ocho semanas.

*Prevención de recaída de úlceras gástricas:*

Se recomienda una dosis de 20 mg de Losec una vez al día para la prevención de recaída en pacientes con úlcera gástrica con mala respuesta terapéutica. Se puede aumentar la dosis a 40 mg de LOSEC® una vez al día si fuera necesario.

*Erradicación de H. pylori en enfermedad de úlcera péptica:*

Para la erradicación de *H. pylori* la elección de antibióticos debe considerar la tolerancia farmacológica del paciente y debe realizarse de acuerdo con los patrones de resistencia nacionales, regionales y locales y con los lineamientos del tratamiento.

- 20 mg de LOSEC® + 500 mg de claritromicina + 1.000 mg de amoxicilina, cada uno, dos veces al día durante una semana, o
- 20 mg de LOSEC® + 250 mg de claritromicina (alternativamente 500 mg) + 400 mg de metronidazol (ó 500 mg o tinidazol 500 mg), cada uno, dos veces al día durante una semana, o
- 40 mg de LOSEC® una vez al día con 500 mg de amoxicilina y 400 mg de metronidazol (ó 500 mg o tinidazol 500 mg), ambos tres veces al día durante una semana.

En cada régimen, se podrá repetir el tratamiento si el paciente sigue siendo *H. pylori* positivo.

*Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs:*

La dosis recomendada para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs es de 20 mg de LOSEC® una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en cuatro semanas. En aquellos pacientes cuyas úlceras no han podido curarse totalmente después del ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento.

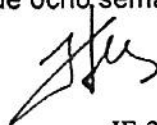
*Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo:*

La dosis recomendada es de 20 mg de LOSEC® una vez al día para la prevención de úlceras gástricas o úlceras duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo (edad >60 años, antecedentes de úlceras gástricas y duodenales, antecedentes de hemorragia GI superior). La dosis recomendada es de 20 mg de LOSEC® una vez al día.

*Tratamiento de esofagitis por reflujo:*

La dosis recomendada es de 20 mg de LOSEC® una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce en cuatro semanas. En aquellos pacientes cuyas úlceras no hayan podido curarse totalmente después del ciclo inicial, la curación se produce generalmente durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento.

En pacientes con esofagitis grave, se recomienda una dosis de 40 mg de LOSEC® una vez al día y generalmente se produce la curación en un período de ocho semanas.



**Tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis por reflujo curada:**

En el tratamiento a largo plazo de los pacientes con esofagitis por reflujo curada, la dosis recomendada es de 10 mg de LOSEC® una vez al día. La dosis puede ser aumentada hasta 20-40 mg de LOSEC® una vez al día, si fuera necesario.

**Tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática:**

La dosis recomendada es de 20 mg de LOSEC® una vez al día por un máximo de 14 días. Los pacientes pueden responder adecuadamente a 10 mg diarios, y por lo tanto debe considerarse el ajuste individual de la dosis. Puede requerirse un tratamiento continuo de 2-3 días puede ser requerido para obtener alivio de los síntomas. La mayoría de los pacientes alcanzan un alivio completo de la acidez dentro de los 7 días. Se debe discontinuar el tratamiento cuando se alcanza un alivio completo de los síntomas.

Se recomienda una nueva evaluación si el control del síntoma no se alcanzó después de 4 semanas de tratamiento con 20 mg de LOSEC® una vez al día.

**Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison:**

En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison la dosis deberá ajustarse individualmente, y se debe continuar con el tratamiento siempre que esté clínicamente indicado. La dosis inicial recomendada es de 60 mg de LOSEC® una vez al día. Todos los pacientes con enfermedad severa y respuesta inadecuada a otras terapias se han controlado eficazmente y más del 90% de los pacientes se han mantenido con dosis diarias de 20-120 mg de LOSEC®. Cuando la dosis sea superior a 80 mg diarios de LOSEC®, la dosis deberá dividirse y administrarse dos veces al día.

**Posología en niños:**

*Niños mayores de 1 año de edad y ≥10 kg:*

*Tratamiento de esofagitis por reflujo.*

**Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en enfermedad por reflujo gastroesofágico**

Las recomendaciones de posología son las siguientes:

| Edad             | Peso     | Posología                                                                                      |
|------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 1 año de edad  | 10-20 kg | 10 mg una vez al día. La dosis puede ser aumentada a 20 mg una vez al día, si fuera necesario. |
| ≥ 2 años de edad | >20 kg   | 20 mg una vez al día. La dosis puede ser aumentada a 40 mg una vez al día, si fuera necesario. |

*Esofagitis por reflujo:* El tiempo de tratamiento es de 4-8 semanas.

*Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en enfermedad por reflujo gastroesofágico:* El tiempo de tratamiento es de 2-4 semanas. Se recomienda una nueva evaluación si el control del síntoma no se alcanzó después de 2-4 semanas.

*Niños y adolescentes mayores de 4 años de edad:*

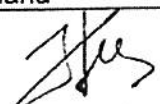
*Tratamiento de úlcera duodenal causada por H. pylori:*

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales, regionales y locales oficiales sobre resistencia bacteriana al elegir el tratamiento combinado apropiado, la duración del tratamiento (generalmente 7 días pero algunas veces hasta 14 días) y el uso adecuado de agentes antibacterianos.

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

Las recomendaciones de posología son las siguientes:

| Peso     | Posología                                                                                                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15-30 kg | Combinación con dos antibióticos: LOSEC® 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal administrados juntos dos veces al día durante una semana |

  
FARM. JULIA 2018-06000498-APN-DEMANMAT  
Director Técnico - Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 15611 - M.P. 20180



|          |                                                                                                                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31-40 kg | Combinación con dos antibióticos: <b>LOSEC®</b> 20 mg, amoxicilina 750 mg/kg y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal administrados juntos dos veces al día durante una semana |
| >40 kg   | Combinación con dos antibióticos: <b>LOSEC®</b> 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg administrados juntos dos veces al día durante una semana                           |

**Poblaciones especiales:**

*Función renal deteriorada:*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal deteriorada (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

*Función hepática deteriorada:*

En pacientes con función hepática deteriorada, una dosis diaria de 10-20 mg puede ser suficiente (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

*Ancianos (> 65 años de edad):*

No se requiere ajuste de dosis en ancianos (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

**Método de administración:**

Se recomienda tomar los comprimidos de **LOSEC®** a la mañana, tragarlos enteros con medio vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

*Para pacientes con dificultad para tragar y para niños que pueden beber o tragar alimentos semi-sólidos.*

Los pacientes pueden romper el comprimido y dispersarlo en una cucharada de agua no carbonatada y si se desea, mezclar con algún jugo de fruta o puré de manzana. Debe advertirse a los pacientes que la dispersión deberá tomarse inmediatamente (o dentro de los 30 minutos) siempre revolviendo justo antes de tomar y enjuagando el vaso con medio vaso más de agua. **NO USAR** leche o agua carbonatada. No deben masticarse los gránulos de recubrimiento entérico.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al omeprazol, benzimidazoles sustituidos o a algún otro excipiente.

Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones, el omeprazol no debe utilizarse junto con nelfinavir (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

Se debe excluir la malignidad ante la presencia de síntomas de alarma (ej. pérdida de peso involuntaria significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o está presente úlcera gástrica, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

No se recomienda la co-administración de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (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 control clínico estrecho (ej. carga viral) en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no debe excederse los 20 mg de omeprazol.

El omeprazol, como todo bloqueador de ácido, puede reducir la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe considerarse en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B<sub>12</sub> en un tratamiento a largo plazo.

El omeprazol es un inhibidor de la CYP2C19. Se debe considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados a través de CYP2C19 al iniciar o terminar el tratamiento con omeprazol. Se observa una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. El uso concomitante de omeprazol y clopidogrel debe ser evitado como precaución.

Se reportaron casos de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el omeprazol por lo menos durante tres meses y en la mayoría de los casos durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga,

tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que se presentan de forma insidiosa y son desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la administración de magnesio y la discontinuación del IBP.

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

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

#### *Lupus eritematoso cutáneo sub-agudo (LECS):*

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si se acompañan con artralgia, el paciente debe buscar asistencia de inmediato y los profesionales de la salud deben considerar terminar el tratamiento con Losec. LECS después del tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

#### *Interferencia con las pruebas de laboratorio:*

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con omeprazol se debe discontinuar durante al menos 5 días previos a las mediciones de CgA (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Si los niveles de CgA y gastrina no alcanzaron el rango de referencia después de la medición inicial, las mismas deben repetirse 14 días después de la interrupción del tratamiento con inhibidor de la bomba de protones.

Algunos niños con enfermedades crónicas pueden necesitar tratamiento a largo plazo aunque no es recomendado.

Los comprimidos gastrorresistentes LOSEC® contienen sacarosa. Los pacientes con antecedentes hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia a la sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protón puede llevar a un leve riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile* (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

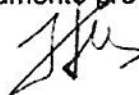
Como en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando se excede un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia regular.

Los pacientes con síntomas recurrentes a largo plazo de indigestión o acidez deben consultar a su doctor a intervalos regulares. Especialmente, los pacientes mayores de 55 años que consumen diariamente cualquier medicamento de venta libre (que no necesitan prescripción médica) para la indigestión o acidez deben informar a su doctor.

Se debe instruir a los pacientes a consultar a su doctor si:

- han tenido úlcera gástrica previamente o fueron sometidos a una cirugía gastrointestinal
- están bajo continuo tratamiento sintomático de indigestión o acidez durante 4 semanas o más.
- presentan ictericia o enfermedad hepática severa.
- son mayores de 55 años de edad con síntomas nuevos o recientemente cambiados.

Los pacientes no deben tomar omeprazol como medicamento preventivo.



## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

### Efectos de omeprazol sobre la farmacocinética de otras sustancias activas:

#### Sustancias activas con absorción dependiente del pH:

La acidez intragástrica disminuida durante el tratamiento con omeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de las sustancias activas con una absorción gástrica dependiente del pH.

#### *Nelfinavir, atazanavir:*

Los niveles plasmáticos de nelfinavir y atazanavir disminuyen en caso de co-administración con omeprazol.

La administración concomitante de omeprazol con nelfinavir está contraindicada (ver *Contraindicaciones*). La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la exposición media de nelfinavir en aproximadamente 40% y la exposición media del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en aproximadamente 75-90%. La interacción también puede implicar la inhibición de CYP2C19.

No se recomienda la administración concomitante de omeprazol con atazanavir (ver *Advertencias y precauciones*). La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) y atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución del 75% de la exposición de atazanavir. El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición de 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 de atazanavir comparado con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día.

#### *Digoxina:*

El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg una vez al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10%. La toxicidad de digoxina fue rara vez reportada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra omeprazol en altas dosis en ancianos. Se debe reforzar el control terapéutico farmacológico de digoxina.

#### *Clopidogrel:*

Los resultados de estudios en sujetos sanos demostraron una interacción farmacocinética (PK)/farmacodinamia (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg de dosis de mantenimiento diaria) y omeprazol (80 mg por vía oral diario) resultando una exposición reducida al metabolito activo de clopidogrel en un 46% y una inhibición máxima disminuida de (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en un 16%.

Los datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de una interacción PK/PD de omeprazol en términos de eventos cardiovasculares mayores han sido reportados tanto de estudios observacionales como clínicos. Como precaución, el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel debe evitarse (ver *Advertencias y precauciones*).

#### *Otras sustancias activas:*

La absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce de forma significativa, por lo que la eficacia clínica puede verse deteriorada. Se debe evitar la administración concomitante con posaconazol y erlotinib.

#### Sustancias activas metabolizadas por CYP2C19:

El omeprazol es un inhibidor moderado de CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del omeprazol. Por lo tanto, el metabolismo de las sustancias activas concomitantes también metabolizadas por CYP2C19 puede disminuir y la exposición sistémica a estas sustancias puede aumentar. Como ejemplos de dichos fármacos son R-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, cilotazol, diazepam y fenitoína.

#### *Cilostazol:*

El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la  $C_{max}$  y el AUC de cilostazol en un 18% y 26%, respectivamente, y las de uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69%, respectivamente.

#### *Fenitoína:*

Se recomienda monitorear la concentración plasmática de fenitoína durante las dos primeras semanas después de iniciar el tratamiento con omeprazol y, si se realiza un ajuste de la dosis de

fenitoína, debe monitorearse y realizarse un posterior ajuste de la dosis al finalizar el tratamiento con omeprazol.

**Mecanismo desconocido:**

**Saquinavir:**

La administración concomitante de omeprazol con saquinavir/ritonavir resultó en un aumento de los niveles plasmáticos de aproximadamente un 70% de saquinavir y se asoció a una buena tolerancia en pacientes infectados con VIH.

**Tacrolimus:**

Se ha reportado que la administración concomitante de omeprazol puede aumentar los niveles séricos de tacrolimus. Se recomienda reforzar el control de las concentraciones de tacrolimus así como también de la función renal (clearance de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolimus en caso que fuera necesario.

**Metotrexato:**

Se ha reportado sobre del aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra concomitantemente con inhibidores de la bomba de protones. Se debe considerar un retiro temporario de omeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

**Efectos de otras sustancias activas sobre la farmacocinética de omeprazol:**

**Inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4:**

Debido a que el omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, las sustancias activas conocidas por inhibir las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (como la claritromicina y el voriconazol) pueden llevar a un aumento de los niveles séricos del omeprazol al disminuir su tasa de metabolismo. El tratamiento concomitante con voriconazol ha resultado en un aumento de la exposición al omeprazol en más del doble. Como las dosis altas de omeprazol han sido bien toleradas, generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado un tratamiento a largo plazo.

**Inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4:**

Los principios activos conocidos por inducir a las enzimas CYP2C19 o CYP3A4, o ambas (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden disminuir los niveles séricos de omeprazol al aumentar el metabolismo del omeprazol.

**Embarazo y lactancia:**

**Embarazo**

Los resultados de tres estudios epidemiológicos prospectivos (más de 1000 resultados expuestos) no indican reacciones adversas de omeprazol sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. Se puede utilizar omeprazol durante el embarazo.

**Lactancia**

El omeprazol se excreta en la leche materna, pero no es probable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas.

**Fertilidad**

Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral, no muestran efectos con respecto a la fertilidad.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:**

Es probable que LOSEC® no afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Pueden aparecer reacciones adversas al fármaco tales como mareo y alteraciones visuales (ver *Reacciones adversas*). Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10% de los pacientes) son cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas/vómitos.

Las siguientes reacciones adversas farmacológicas han sido identificadas o sospechadas en programas de ensayos clínicos para omeprazol y post-comercialización. Ninguna se relacionó con la dosis. Las reacciones adversas que se detallan a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas (COS). Las categorías de frecuencia se definen

de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raro ( $< 1/10.000$ ), Desconocido (no se puede estimar en función de los datos disponibles).

| <b>COS/frecuencia</b>                                          | <b>Reacción adversa</b>                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>             |                                                                                                                                 |
| Raro:                                                          | Leucopenia, trombocitopenia                                                                                                     |
| Muy raro:                                                      | Agranulocitosis, pancitopenia                                                                                                   |
| <b>Trastornos del sistema inmune</b>                           |                                                                                                                                 |
| Raro:                                                          | Reacciones de hipersensibilidad, ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico                                           |
| <b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>                  |                                                                                                                                 |
| Raro:                                                          | Hiponatremia                                                                                                                    |
| Desconocido:                                                   | Hipomagnesemia; hipomagnesemia grave puede resultar en hipocalcemia.<br>Hipomagnesemia también puede asociarse con hipokalemia. |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                |                                                                                                                                 |
| Poco frecuente:                                                | Insomnio                                                                                                                        |
| Raro:                                                          | Agitación, confusión, depresión                                                                                                 |
| Muy raro:                                                      | Agresión, alucinaciones                                                                                                         |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                         |                                                                                                                                 |
| Frecuente:                                                     | Cefalea                                                                                                                         |
| Poco frecuente:                                                | Mareo, parestesia, somnolencia                                                                                                  |
| Raro:                                                          | Disgeusia                                                                                                                       |
| <b>Trastornos oculares</b>                                     |                                                                                                                                 |
| Raro:                                                          | Visión borrosa                                                                                                                  |
| <b>Trastornos del oído y laberinto</b>                         |                                                                                                                                 |
| Poco frecuente:                                                | Vértigo                                                                                                                         |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>     |                                                                                                                                 |
| Raro:                                                          | Broncoespasmo                                                                                                                   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                           |                                                                                                                                 |
| Frecuente:                                                     | Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos                                                           |
| Raro:                                                          | Boca seca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal                                                                            |
| Desconocido:                                                   | Colitis microscópica                                                                                                            |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                               |                                                                                                                                 |
| Poco frecuente:                                                | Aumento de las enzimas hepáticas                                                                                                |
| Raro:                                                          | Hepatitis con o sin ictericia                                                                                                   |
| Muy raro:                                                      | Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre-existente                                        |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>           |                                                                                                                                 |
| Poco frecuente:                                                | Dermatitis, prurito, rash, urticaria                                                                                            |
| Raro:                                                          | Alopecia, fotosensibilidad                                                                                                      |
| Muy raro:                                                      | Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET)                                               |
| <b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |                                                                                                                                 |
| Poco frecuente:                                                | Fractura de cadera, muñeca o columna                                                                                            |
| Raro:                                                          | Artralgia, mialgia                                                                                                              |
| Muy raro:                                                      | Debilidad muscular                                                                                                              |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                          |                                                                                                                                 |
| Raro:                                                          | Nefritis intersticial                                                                                                           |
| <b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>         |                                                                                                                                 |
| Muy raro:                                                      | Ginecomastia                                                                                                                    |

TE 2018-48088498-APN-DORVIANMAT

FARM. JULIAN FIORI  
 Director Técnico - Apoderado  
 Astra Regime 25 de 121  
 M.N. 15611 - M.P. 20180

Página 11 de 12

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración**

|                 |                            |
|-----------------|----------------------------|
| Poco frecuente: | Malestar, edema periférico |
| Raro:           | Aumento de sudoración      |

**Población pediátrica:**

Se ha evaluado la seguridad del omeprazol en un total de 310 niños entre 0 y 16 años de edad con enfermedades relacionadas con la acidez. Existen datos limitados sobre la seguridad a largo plazo en 46 niños que recibieron tratamiento de mantenimiento con omeprazol durante un estudio clínico por esofagitis erosiva severa durante un período de hasta 749 días. El perfil de reacciones adversas en general fue el mismo que para los adultos tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo. No se dispone de datos a largo plazo sobre los efectos del tratamiento con omeprazol en la pubertad y el crecimiento.

**SOBREDOSIS:**

La información sobre los efectos de la sobredosis con omeprazol en humanos es limitada. En la literatura, se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido ocasionalmente reportes de dosis únicas orales de hasta 2.400 mg de omeprazol (120 veces la dosis clínica habitualmente recomendada). Se han reportado náuseas, vómitos, mareo, dolor abdominal, diarrea y cefaleas. También se describieron casos aislados de apatía, depresión y confusión. Los síntomas descritos en relación con la sobredosis de omeprazol han sido transitorios y no se reportaron resultados serios. La tasa de eliminación no se modificó (cinética de primer orden) con dosis aumentadas. El tratamiento es sintomático en caso de que fuera necesario.

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

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

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

**MODO DE CONSERVACION:**

Conservar por debajo de 25° C, en su envase original. Proteger de la humedad.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 2, 7, 14, 28, 50 y 60 comprimidos.

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

**País de procedencia:** Suecia


**Elaborado en:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suecia. Industria Sueca

**Acondicionado en:** AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

**Importado y distribuido por:** AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.  
Tel.: 0800-333-1247: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.762. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

**Fecha de revisión:**

Disposición A.N.M.A.T N°

  
FARM. JULIÁN FIORI  
Director Técnico - Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 15611 - M.P. 20180

IF-2018-46066498-APN-DCRVA#ANMAT

Página 12 de 12

Página 12 de 121



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-66000538-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 17 de Diciembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-47231834- ASTRAZENECA - Prospectos - Certificado N°38.762.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.12.17 15:18:31 -03'00'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.12.17 15 18 41 -03'00'