República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-888-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-13255011-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-13255011-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de cambio de fórmula, cambio de condición de conservación y los nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ESOMAX / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS GASTRORESISTENTES, ESOMEPRAZOL (COMO MAGNESICO DIHIDRATADO) 20 mg – 40 mg; aprobado por Certificado N° 52.475.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición Nº 853/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de excipientes.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

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 Nº 1.490/92 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 EUROFARMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ESOMAX / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS GASTRORESISTENTES, ESOMEPRAZOL (COMO MAGNESICO DIHIDRATADO) 20 mg – 40 mg; el cambio de fórmula como se detalla a continuación: Cada cápsula con gránulos gastroresistentes de Esomax 20 mg contiene: Esomeprazol magnésico trihidratado 22,3 mg (equivalente a Esomeprazol 20 mg). Excipientes: Esferas de Azúcar 600 – 710 33,9 mg; Hipromelosa 2910 5 CP 6,3 mg; Polisorbato 80 1,5 mg; Hidroxipropilcelulosa 2,3 mg; Carbonato de Magnesio 1,2 mg; Dióxido de titanio 1,2 mg; Copolímeros del ácido Metacrílico tipo C 24,5 mg; Mono y Diglicéridos 1,2 mg; Trietilcitrato 2,4 mg; Hidróxido de sodio 0,1 mg; Talco blanco 3,1 mg, Cápsula de gelatina dura N° 3 (*1) 1 unidad. (*1) Composición de la Cápsula: Gelatina c.s.p 100%; Agua purificada 14-15 %; Tapade la cápsula: FD&C yellow 5 (CI 19140) 0,2392%; FD&C blue 1 (CI 42090) 0,3190%; Dióxido de Titanio (CI 77891) 1,1207%; Cuerpo de la cápsula: Dióxido de Titanio (CI 77891): 2,9079%.- Cada cápsula con gránulos gastroresistentes de Esomax 40 mg contiene: Esomeprazol magnésico trihidratado 44,6 mg (equivalente a Esomeprazol 40 mg). Excipientes: Esferas de Azúcar 600 – 710 67,8 mg; Hipromelosa 2910 5 CP 12,6 mg; Polisorbato 80 3,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 4,6 mg; Carbonato de Magnesio 2,4 mg; Dióxido de titanio 2,4 mg; Copolímeros del ácido Metacrílico tipo C 49,0 mg; Mono y Diglicéridos 2,4 mg; Trietilcitrato 4,8 mg; Hidróxido de sodio 0,2 mg; Talco blanco 6,2 mg, Cápsula de gelatina dura N° 2 (*2) 1 unidad. (*2) Composición de la Cápsula: Gelatina c.s.p 100%; Agua purificada 14-15 %; Tapa y cuerpo de la cápsula: FD&C yellow 5 (CI 19140) 0,2392%; FD&C blue 1 (CI 42090) 0,3190%; Dióxido de Titanio (CI 77891) 1,1207%.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el artículo anterior, a cambiar la condición de conservación que en lo sucesivo será: “Conservar a Temperatura no mayor a 25°C. Preservar de la humedad”.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ESOMAX / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS GASTRORESISTENTES, ESOMEPRAZOL (COMO MAGNESICO DIHIDRATADO) 20 mg – 40 mg el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-123179332-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 20 mg: IF-2022-123179463-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 40 mg: IF-2022-123179399-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 52.475 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-13255011-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.01 10:39:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.01 10:40:01 -03:00

eurofarma

PROYECTO DE PROSPECTO

ESOMAX®
ESOMEPRAZOL 20 mg - 40 mg

Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes
Venta bajo receta Industria argentina

Fórmulas cualicuantitativas
Esomax® 20 mg
Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene: Esomeprazol Magnésico Trihidrato 22,3mg (equivalentes a 20mg de Esomeprazol). Excipientes: Esferas de azúcar 600-710 33,9 mg, Hipromelosa 2910 5CP 6,3 mg, Polisorbato 80 1,5 mg, Hidroxipropilcelulosa 2,3 mg, Carbonato de Magnesio 1,2 mg, Dióxido de Titanio1,2 mg, Copolímero de ácido Metacrilato tipo C 24,5 mg, Mono y Diglicéridos 1,2 mg, Trietilcitrato 2,4 mg, Hidróxido de Sodio 0,1 mg, Talco blanco 3,1 mg, Cápsula de gelatina dura N°3.

Esomax® 40 mg
Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene: Esomeprazol Magnésico Trihidrato 44,6mg (equivalentes a 40mg de Esomeprazol), Excipientes: Esferas de azúcar 600-710 67,8 mg, Hipromelosa 2910 5CP 12,6mg, Polisorbato 80 3,0 mg, Hidroxipropilcelulosa 4,6 mg, Carbonato de Magnesio 2,4 mg, Dióxido de Titanio 2,4 mg, Copolímero de ácido Metacrilato tipo C 49,0 mg, Mono y Diglicéridos 2,4 mg, Trietilcitrato 4,8 mg, Hidróxido de Sodio 0,2 mg, Talco blanco 6,2mg, Cápsula de gelatina dura N°2.

Acción terapéutica
Inhibidor de la secreción ácida.

Indicaciones
Esomeprazol está indicado para:
- Enfermedad de Reflujo gastroesofágico (GERD)
- tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
- tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas.
- tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD).

En combinación con regímenes de terapia antibacteriana apropiados para la erradicación de *Helicobacter Pylori* y
- tratamiento de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter Pylori*.
- prevención de recaídas de úlcera péptica en pacientes con úlcera asociada a *Helicobacter Pylori*.

Características farmacológicas
Propiedades farmacodinámicas
Esomeprazol, el isómero S del Omeprazol, reduce la secreción ácida gástrica por un mecanismo de acción específico. 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: Esomeprazol es una base débil y es concentrada y transformada en la forma activa en el medio altamente ácido de los canalículos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima H+K+ATPasa (bomba de ácido) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.
Efectos sobre la secreción ácido-gástrica: Luego de una dosis oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el comienzo del efecto ocurre en el transcurso de una hora. Luego de administraciones repetidas de Esomeprazol 20 mg una vez por día durante cinco días, el promedio pico de secreción ácida luego de la estimulación con pentagastrina disminuye un 90 % cuando se mide 6-7 horas luego de la dosis en el quinto día. Luego de cinco días de administración oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 hs y 17 hs de las 24 horas del día respectivamente en pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático. Los porcentajes de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 hs. respectivamente fue de 76 %, 54 % y 24 % respectivamente para Esomeprazol 20 mg. Los porcentajes correspondientes para Esomeprazol 40 mg fueron 97 %, 92 % y 56 %.
Usando el ASC como parámetro sustituto para la concentración plasmática se ha demostrado 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 78 % de los pacientes tratados luego de 4 semanas y en el 93 % luego de 8 semanas. Una semana de tratamiento con Esomeprazol 20 mg dos veces por día y antibióticos apropiados, son efectivos para la erradicación del *Helicobacter Pylori* en aproximadamente 90 % de los pacientes. Luego 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 remisión de los síntomas.
Otros efectos relacionados a la inhibición ácida: durante el tratamiento con drogas antisecretoras la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. Se ha observado en algunos pacientes durante el tratamiento prolongado con Esomeprazol, un aumento del número de células ECL relacionado posiblemente con el aumento de los niveles séricos de gastrina. Durante el tratamiento prolongado con drogas antisecretoras se ha encontrado una mayor frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida y son benignos y aparentemente reversibles.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción y distribución: Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica. La conversión *in vivo* al R isómero es despreciable. La absorción de Esomeprazol es rápida, con niveles plasmáticos pico que ocurren aproximadamente 1-2 horas luego de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta es 64 % luego de una dosis única de 40 mg y aumenta a 89 % luego de repetidas administraciones una vez al día. El volumen aparente de distribución en estado basal y en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. Esomeprazol se une en un 97 % a las proteínas. La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de Esomeprazol aunque esto no tiene una influencia significativa en el efecto de Esomeprazol sobre la acidez intragástrica.
Metabolismo y eliminación: Esomeprazol es totalmente metabolizado por el sistema citocromo P450 (CYP).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La mayor parte de su metabolismo depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los hidroxi 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 siguientes parámetros reflejan principalmente las farmacocinéticas en individuos metabolizadores extensivos con una enzima funcional CYP2C19. La depuración plasmática total es de alrededor de 17 l/h luego de una dosis única y de alrededor de 9 l/h luego de administraciones repetidas. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas luego de repetidas dosis una vez al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo, aumenta con repetidas administraciones de Esomeprazol. Este aumento es dosis dependiente y resulta en una relación no lineal dosis-ABC luego de repetidas administraciones. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a la disminución del metabolismo de primer paso y a la depuración sistémica causada probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por Esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Esomeprazol es completamente eliminado del plasma entre dosis sin tendencia a acumularse durante una administración diaria. Los principales metabolitos de Esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80 % de una dosis oral de Esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina, y el resto en las heces. Menos del 1 % de la droga intacta se encuentra en orina.
Poblaciones especiales: aproximadamente el 1-2 % de la población no posee la enzima CYP2C19 y son llamados metabolizadores pobres. En estos individuos el metabolismo de Esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por la CYP3A4. Luego de repetidas administraciones una vez al día de Esomeprazol 40 mg, el área promedio bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente 100 % mayor en metabolizadores pobres que en sujetos que poseen la enzima CYP2C19 (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas pico promedio aumentaron aproximadamente un 60 %. El metabolismo de Esomeprazol no varía significativamente en personas mayores (71 - 80 años de edad). Luego de una dosis única de 40 mg de Esomeprazol, el promedio del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo es aproximadamente 30 % mayor en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia no se observa luego de repetidas administraciones una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología de Esomeprazol.
El metabolismo de Esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede alterarse. La velocidad metabólica disminuye en pacientes con disfunción hepática severa lo que resulta en el duplicado del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de Esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus principales metabolitos no muestran una tendencia a acumularse con una dosis diaria. No se han efectuado estudios en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de Esomeprazol pero no de la eliminación de la droga intacta, no se espera que el metabolismo del Esomeprazol sea alterado en pacientes con deterioro de la función renal.

Posología y forma de administración

Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido sin masticarlas ni triturarlas.

Enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD)

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

-
40 mg una vez al día durante 4 semanas.
Para los pacientes cuya esofagitis no ha curado o presentan síntomas persistentes, se recomienda un tratamiento de 4 semanas adicionales.
- Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas:
20 mg una vez al día.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD):
20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis.

Si no se alcanza el control de los síntomas luego de 4 semanas, se debe investigar más al paciente. Luego de la resolución de los síntomas, el control de síntomas subsecuentes se puede lograr utilizando un régimen a demanda de 20 mg una vez al día, cuando sea necesario.

En combinación con regímenes de terapia antibacteriana apropiados para:
- La erradicación de *Helicobacter Pylori*:
- Curación de úlcera duodenal asociada a *Helicobacter Pylori*:
- Prevención de la recidiva de úlcera péptica en pacientes con úlcera asociada a *Helicobacter Pylori*: 20 mg de Esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Niños: Esomeprazol no debe ser usado en niños ya que no hay información disponible.
Insuficiencia renal: No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, estos pacientes deben ser tratados con cuidado.
Insuficiencia hepática: no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Para pacientes con insuficiencia hepática severa no debe excederse una dosis máxima de 20 mg de Esomeprazol.
Ancianos: no se requiere ajustar la dosis.

Contraindicaciones
- Hipersensibilidad conocida al Esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro componente de la formulación.
- No se debe usar esomeprazol concomitantemente con nelfinavir

Precauciones y advertencias
En presencia de cualquier síntoma alarmante (por ejemplo, significativa pérdida involuntaria de peso, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o se conoce la existencia de úlcera gástrica, debe excluirse la posibilidad de malignidad ya que el tratamiento con Esomeprazol puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico.
Los pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados por más de un año) deben supervisarse regularmente. Se debe instruir a los pacientes con tratamiento a demanda que contacten a su médico si sus síntomas cambian de característica.
Al prescribir Esomeprazol para terapia a demanda, se deben considerar las implicancias de interacción con otros medicamentos debido a las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de Esomeprazol.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) podría conllevar un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales, como las causadas por Salmonella y Campylobacter y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también por Clostridium difficile.

Combinación con otros medicamentos:
Al prescribir Esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter Pylori* se debe tener en cuenta la posible interacción entre todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto se deben considerar las contraindicaciones y las interacciones para la claritromicina cuando se usa la triple terapia en pacientes que están utilizando otras drogas metabolizadas vía CYP3A4 como el Cisapride.
No se recomienda la administración conjunta de esomeprazol con atazanavir. Si se considera inevitable la combinación de atazanavir con un IBP, se recomienda una supervisión clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se deben sobrepasar los 20 mg de esomeprazol.
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. Este medicamento contiene esferas de azúcar (sacarosa).
Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al empezar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos que se metabolicen a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol. La relevancia clínica de esta interacción no está clara. Debe desaconsejarse el uso de esomeprazol con clopidogrel.

Los pacientes no deben tomar de forma concomitante otro IBP o antagonista H2.

Interferencia con las pruebas analíticas
El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con esomeprazol cinco días antes de la medida de CgA.

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

Interacciones
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de esomeprazol en la farmacocinética de otros medicamentos
Como el esomeprazol es un enantiómero del omeprazol, es razonable informar de las interacciones notificadas con omeprazol.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Inhibidores de proteasas
Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos tras estas interacciones notificadas no son siempre conocidos. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede variar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son a través de la inhibición del CYP2C19. Se ha notificado una disminución de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y nelfinavir cuando se administran junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio lugar a una reducción considerable en la exposición a atazanavir (un descenso de aproximadamente el 75% en el AUC, la Cmax y la Cmin). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La administración concomitante de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos dio lugar a una disminución en la exposición a atazanavir de aproximadamente un 30% en comparación con la exposición observada con atazanavir300 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, la Cmax y Cmin medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC y la Cmax y Cmin medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75- 92%. Debido a los similares efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir, estando contraindicada la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir.
Se ha notificado un aumento (80-100%) de las concentraciones séricas de saquinavir (con ritonavir concomitante) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y al amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante)

Metotrexato
Se ha notificado un aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra junto con IBPs. Debe considerarse una retirada temporal de esomeprazol en la administración de una dosis alta de metotrexato.

Tacrolimus
Se ha notificado que la administración concomitante de esomeprazol aumenta los niveles séricos de tacrolimus. Debe realizarse controles reforzados de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (aclaramiento de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolimus si fuera necesario.

Medicamentos con absorción dependiente del pH
La reducción de la acidez gástrica durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBP pueden disminuir o aumentar la absorción de medicamentos cuya absorción dependa del pH gástrico. La absorción de medicamentos tomados por vía oral, como ketoconazol,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

itraconazol y erlotinib, puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol.

El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de diez sujetos). Raramente se ha notificado toxicidad con digoxina. Sin embargo, hay que tener precaución cuando se administre esomeprazol en dosis elevadas a pacientes de edad avanzada. En estos casos se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por el CYP2C19

Esomeprazol inhibe el CYP2C 19, la principal enzima metabolizadora de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por el CYP2C19, tales como warfarina, fenitoína, citalopram, imipramina, clomipramina, diazepam, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y puede ser necesaria una reducción de la dosis. En el caso del clopidogrel, un profármaco que se transforma en su metabolito activo por la acción del CYP2C19, las concentraciones plasmáticas del metabolito activo pueden disminuir.

Warfarina

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

Clopidogrel

Los resultados de estudios en sujetos sanos muestran una interacción farmacocinética (FC) / farmacodinámica (FD) entre clopidogrel (dosis de carga de 300 mg/dosis de mantenimiento de 75 mg al día) y esomeprazol (40 mg al día por vía oral) dando lugar a una exposición disminuida a la exposición al metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40%, y resultando una inhibición máxima disminuida de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en un promedio del 14%. En un estudio en sujetos sanos, hubo una reducción de la exposición del metabolito activo de clopidogrel de casi el 40% cuando se administró una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + AAS 81 mg junto con clopidogrel comparado con clopidogrel solo. Sin embargo, el nivel máximo de inhibición de la agregación plaquetaria (inducida por ADP) en estos sujetos fue el mismo en ambos grupos. Se han publicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción FC/FD relativos a los acontecimientos cardiovasculares graves en los estudios observacionales y clínicos. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Fenitoína

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol dio lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína del 13% en pacientes epilépticos. Se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicia o retira el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la Cmax y el AUC_T de voriconazol (un sustrato del CYP2C19) en un 15% y un 41%, respectivamente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cilostazol
Omeprazol, al igual que esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la Cmax y el AUC de cilostazol en un 18% y un 26% respectivamente, y de uno de sus metabolitos activos en un 29% y un 69%, respectivamente.
Cisaprida
En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol dio lugar a un aumento del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) del 32% y una prolongación de la semivida de eliminación (t1/2) del 31%, pero no aumentó de manera significativa las concentraciones plasmáticas máximas de cisaprida. La ligera prolongación del intervalo QTc observada tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó adicionalmente cuando la cisaprida se administró en combinación con esomeprazol.
Diazepam
La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol dio lugar a una disminución del 45% del sustrato del CYP2C19 diazepam.

Medicamentos investigados sin interacciones clínicamente importantes
Amoxicilina y quinidina
Esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la amoxicilina y la quinidina.
Naproxeno o rofecoxib
Los estudios en los que se evaluó la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no identificaron ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante los estudios a corto plazo.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4
Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor del CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó el AUCt de omeprazol un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis de esomeprazol en ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

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

Embarazo y lactancia.
Embarazo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300 - 1.000 casos de embarazos) que indican que esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Estudios en animales con Esomeprazol no demostraron efectos nocivos directos o indirectos respecto al desarrollo embrional/fetal. Estudios en animales con la mezcla racémica no evidenciaron efectos nocivos directos o indirectos en relación al embarazo, parto o desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Nexium Control durante el embarazo.

Lactancia
No se sabe si Esomeprazol es excretado en la leche materna. No se han efectuado estudios en mujeres que amamantan. No hay información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/lactantes. Por lo tanto Esomeprazol no debería ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad
Los estudios en animales con la mezcla racémica omeprazol, administrado por vía oral, indican que no existen efectos con respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han observado efectos.
Reacciones adversas
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos (y también en el uso tras la comercialización) son cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas. Además, el perfil de seguridad es similar para las distintas formulaciones, indicaciones del tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.
En el programa de ensayos clínicos de esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. Las reacciones se clasifican según el convenio de frecuencias del sistema MedDRA: muy frecuentes >1/10; frecuentes ≥1/100 a <1/10); poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100; raras ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras <1/10.000, desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Sistema nervioso central y periférico: Frecuente: cefalea. Poco frecuentes: mareo, parestesia, vértigo, somnolencia. Rara: alteración del gusto.
Reproductor y de la mama: Muy rara: ginecomastia.
Gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos. Poco frecuentes: sequedad de boca. Raras: estomatitis, candidiasis gastrointestinal. Desconocida: colitis micoscópica.
Hematológico: Raras: Leucopenia, trombocitopenia. Muy raras: agranulocitosis y pancitopenia.
Inmunológico: Raras: reacciones de hipersensibilidad, p. ej., fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Metabolismo y Nutrición: Poco frecuente: edema periférico. Rara: hiponatremia. Desconocida: hipomagnesemia; hipomagnesemia grave que puede relacionarse con hipocalcemia; la hipomagnesemia puede dar lugar también a hipopotasemia.
Psiquiátrico: Poco frecuente: insomnio. Raras: agitación, confusión, depresión. Muy raras: agresividad, alucinaciones.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Oculares: Rara: visión borrosa
Respiratorio: Rara: broncoespasmo
Hepático: Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas. Raras: hepatitis con o sin ictericia. Muy raras: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente
Musculoesquelético: Raras: Artralgia, mialgia. Muy raras: debilidad muscular.
Renales y urinarios: Muy raras: nefritis intersticial
Generales: Raras: malestar, aumento de la sudoración
Piel y tejido subcutáneo: Poco frecuentes: dermatitis, prurito, erupción, urticaria. Raras: alopecia, fotosensibilidad. Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET). Desconocidas: lupus eritematoso cutáneo subagudo.

Sobredosificación
Hasta ahora no hay experiencia con sobredosis, o la misma es muy limitada; pero dosis únicas de 80 mg de Esomeprazol no trajeron consecuencias. Los síntomas descritos en relación con 280 mg de esomeprazol fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. No se conoce un antídoto específico. Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse 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 / 0800-333-0160

Presentaciones
Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

Modo de conservación y almacenamiento
Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, a temperatura no mayor a 25°C, preservar de la humedad dentro de su envase original.

"ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS."
"ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 52.475.
Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.
Fecha de última revisión: noviembre 2016.
Disposición ANMAT: 13021/16

EUROFARMA ARGENTINA S.A
Av. San Martin N° 4550, La Tablada
Provincia: Buenos Aires
Teléfono: 4003-6400

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-123179332-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Noviembre de 2022

Referencia: EX-2020-13255011 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 10:32:57 -03:00

Monica Cristina Aguaviva
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
Date: 2022.11.15 10:32:58 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

ESOMAX
ESOMEPRAZOL 20 MG

CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES

Industria Argentina Venta bajo receta
FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ESOMAX 20 mg
Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene: Esomeprazol Magnésico Trihidrato 22,3mg (equivalentes a 20mg de Esomeprazol). Excipientes: Esferas de azúcar 600-710 33,9 mg, Hipromelosa 2910 5CP 6,3 mg, Polisorbato 80 1,5 mg, Hidroxipropilcelulosa 2,3 mg, Carbonato de Magnesio 1,2 mg, Dióxido de Titanio1,2 mg, Copolímero de ácido Metacrilato tipo C 24,5 mg, Mono y Diglicéridos 1,2 mg, Trietilcitrato 2,4 mg, Hidróxido de Sodio 0,1 mg, Talco blanco 3,1 mg, Cápsula de gelatina dura N°3.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes. (*)

POSOLOGÍA:
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN:
Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, a temperatura no mayor a 25°C, preservar de la humedad dentro de su envase original.
.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 52.475.
Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

EUROFARMA ARGENTINA S.A
Av. San Martin N° 4550, La Tablada
Provincia: Buenos Aires
Teléfono: 4003-6400

(*) Rotulo valido para las presentaciones de: 14, 28, 500 y 1000, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

IF-2022-123179463-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-123179463-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Noviembre de 2022

Referencia: EX-2020-13255011 ROT 20mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 10:33:04 -03:00

Monica Cristina Aguaviva
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
Date: 2022.11.15 10:33:05 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

ESOMAX
ESOMEPRAZOL 40 MG

CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES

Industria Argentina Venta bajo receta
FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ESOMAX 40 mg
Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene: Esomeprazol Magnésico Trihidrato 44,6mg (equivalentes a 40mg de Esomeprazol), Excipientes: Esferas de azúcar 600-710 67,8 mg, Hipromelosa 2910 5CP 12,6mg, Polisorbato 80 3,0 mg, Hidroxipropilcelulosa 4,6 mg, Carbonato de Magnesio 2,4 mg, Dióxido de Titanio 2,4 mg, Copolímero de ácido Metacrilato tipo C 49,0 mg, Mono y Diglicéridos 2,4 mg, Trietilcitrato 4,8 mg, Hidróxido de Sodio 0,2 mg, Talco blanco 6,2mg, Cápsula de gelatina dura N°2.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 14 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes. (*)

POSOLOGÍA:
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN:
Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, a temperatura no mayor a 25°C, preservar de la humedad dentro de su envase original.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 52.475.
Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

EUROFARMA ARGENTINA S.A
Av. San Martin N° 4550, La Tablada
Provincia: Buenos Aires
Teléfono: 4003-6400

(*) Rotulo valido para las presentaciones de: 14, 28, 500 y 1000, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

PUGLIESE Romina Natalia
CUIL 27257722460

IF-2022-123179399-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-123179399-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Noviembre de 2022

Referencia: EX-2020-13255011 ROT 40mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 10:33:01 -03:00

Monica Cristina Aguaviva
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
Date: 2022.11.15 10:33:02 -03:00