



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

Disposición

Número: DI-2018-6401-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 21 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-013367-16-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013367-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEXIUM / ESOMEPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL, ESOMEPRAZOL 10 mg; aprobada por Certificado N° 49.245.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NEXIUM / ESOMEPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL, ESOMEPRAZOL 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el

documento IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-23524293-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013367-16-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.08.21 09:21:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, email=lede@cumt.gov.ar,
30715117564
Date: 2018.08.21 09:21:10 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

NEXIUM®

ESOMEPRAZOL 10 mg

Granulado gastrorresistente para suspensión oral

Industria Sueca

Venta bajo receta

COMPOSICION:

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

ACCION TERAPEUTICA:

Código ATC: A02B C05

Inhibidor de la bomba de protones.

INDICACIONES:

NEXIUM® suspensión oral está indicado principalmente para:

Niños entre 1-11 años:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

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

Niños mayores de 4 años

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

Adultos


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

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

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

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

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


Página 1 de 15
FARM. JULIÁN P. 2018-23524164-APN-DERM#ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstroZeneca S.A.
M.N. 16611 - M.P. 20180

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

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

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

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison

Adolescentes desde los 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva.
- tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas.
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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

Lugar y mecanismo de acción:

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

Efecto sobre la secreción ácido gástrica:

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

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

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

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida:

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

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:

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

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

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

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

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

Población pediátrica:

ERGE - entre 1 y 11 años de edad:

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

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

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

ERGE - entre 0 y 11 meses de edad:

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

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

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

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

El perfil de seguridad resultó similar al observado en adultos.

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

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción y distribución:

El Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica. La conversión in vivo al isómero R es insignificante. La absorción del Esomeprazol es rápida con niveles plasmáticos máximos que ocurren aproximadamente 1-2 horas luego de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% después de una dosis única de 40 mg y aumenta al 89% después de repetidas administraciones una vez al día. Para Esomeprazol 20 mg, los valores correspondientes son 50% y 68%, respectivamente. El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg del peso corporal. La unión de Esomeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97%.

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

Metabolismo y eliminación:

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales de pacientes:

Aproximadamente el 2.9% +/- 1.5% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores pobres. Es probable que en estos individuos el metabolismo del Esomeprazol sea catalizado principalmente por CYP3A4. Después de la administración repetida una vez al día de 40 mg de Esomeprazol, el área promedio bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores pobres que en pacientes que tienen la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente en un 60%. Estos hallazgos no tienen implicancias para la posología del Esomeprazol.

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

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

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

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

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


Población pediátrica:

Adolescentes entre 12 a 18 años:

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

Niños entre 1 a 11 años:

Luego de la administración repetida de dosis de 10 mg de Esomeprazol, la exposición total (AUC) fue similar dentro del rango de edad de 1 a 11 años y la exposición con la dosis de 20 mg fue similar a la exposición observada en adolescentes y adultos. Después de la administración repetida de dosis de 20 mg de Esomeprazol, la exposición total (AUC) fue superior en niños entre 6 y 11 años de edad comparada con la misma dosis en adolescentes y adultos.



Página 5 de 15

TF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 165 página 5 de 15



Datos de seguridad preclínica:

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

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Posología:

Población pediátrica:

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

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

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

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

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

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

10 mg una vez al día durante 8 semanas.

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

Niños mayores de 4 años:

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

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

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

Peso	Posología
< 30 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM® 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg peso corporal y claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM® 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg peso corporal son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.
> 40 kg	Combinación con dos antibióticos: NEXIUM® 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg son administrados de manera concomitante dos veces al día durante una semana.

Niños menores de 1 año de edad:

Página 6 de 15

IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15811 - M.P.B. 1806 dc 15



Niños menores de 1 año de edad:

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

Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo:

40 mg una vez al día durante 4 semanas

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

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

20 mg una vez al día.

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

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

Adultos:

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

- curación de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y
- prevención de la recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas con *Helicobacter pylori* 20 mg de NEXIUM[®] con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días

Pacientes que requieren terapia continua con AINES:

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

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


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

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison:

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

Adolescentes desde los 12 años:

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


Página 7 de 15
FARM JULIAN HORRERO
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180
página 7 de 15



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

La posología recomendada es:

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

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

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

Disfunción hepática:

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

Modo de administración:

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

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

Para pacientes que tengan colocada una sonda nasogástrica o gástrica:

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

Cualquier suspensión no utilizada debe ser descartada.

Página 8 de 15

IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 13/10/2016



CONTRAINDICACIONES:

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

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

Debe indicarse a los pacientes que reciben el tratamiento según necesidades que deben consultar a su médico si los síntomas cambian de naturaleza. No se investigó el tratamiento según las necesidades en niños y por lo tanto no se recomienda en este grupo de pacientes. Al prescribir Esomeprazol para un tratamiento según las necesidades, deben considerarse las interacciones con otros medicamentos debido a que pueden fluctuar las concentraciones plasmáticas del Esomeprazol. Ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*.

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

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

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

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

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

Se reportaron casos de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el Esomeprazol por al menos tres meses, y en la mayoría de los casos por un año. Manifestaciones serias de hipomagnesemia como fatiga, tetania,

Página 9 de 15

IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 P.C. 2018

Página 9 de 15



delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular pueden ocurrir pero pueden comenzar insidiosamente y pueden ser pasadas por alto. En los pacientes más afectados, la hipomagnesemia mejoró luego del reemplazo de magnesio y la discontinuación del IBP.

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

Los inhibidores de las bombas de protones, especialmente si son utilizados en altas dosis y durante largo tiempo (>1 año), pueden incrementar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, predominantemente en pacientes ancianos o en presencia de otros factores de riesgo conocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar el riesgo de fractura total cerca del 10-40%. Algunos de estos aumentos pueden deberse a otros factores de riesgo. Pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir cuidados de acuerdo a las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El nivel aumentado de Cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones para detectar tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, se debe discontinuar temporariamente el tratamiento con Esomeprazol durante por lo menos cinco días antes de las mediciones de CgA (ver Propiedades farmacodinámicas)

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Los estudios de interacciones solo fueron realizados en adultos.

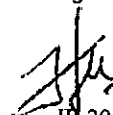
Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas:

Productos medicinales con absorción dependiente de pH:

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

Se reportó que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No se conoce siempre la importancia clínica y los mecanismos más allá de las interacciones reportadas. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción inhiben la enzima CYP 2C19. Para atazanavir y nefinavir, se reportaron niveles séricos disminuidos al administrar junto con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en el AUC, Cmax y Cmin). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en

Página 10 de 15


IP-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT
FARM JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.H. 15 de agosto de 2015

una disminución de aproximadamente 30% en la exposición al atazanavir comparado con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, C_{max} y C_{min} de nelfinavir en aproximadamente 36-39% y el AUC, C_{max} y C_{min} para el metabolito M8 farmacológicamente activo en aproximadamente 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se reportaron aumentos en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol no presentó impacto alguno sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con Esomeprazol 20 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las características farmacocinéticas del omeprazol y Esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con Esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante con Esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Drogas metabolizadas por CYP2C19:

El Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Esomeprazol. De este modo, cuando se combina Esomeprazol con las drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, etc, las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol para una terapia. La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el clearance del diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoina en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoina cuando se empieza o termina el tratamiento con Esomeprazol. El omeprazol (40 mg una vez por día) aumentó la C_{max} y el AUC₁ del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol a los pacientes tratados con warfarina, en un estudio clínico, mostró que los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, se informaron, luego de la comercialización, pocos casos aislados de aumento de RIN de significancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitoreo cuando se inicia y finaliza el tratamiento concomitante durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina. Tanto el omeprazol como el Esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la C_{max} y el AUC del cilostazol a 18% y 26% respectivamente, y los de uno de sus metabolitos activos en 29% y 69% respectivamente. En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación de la vida media de eliminación (t_{1/2}) del 31% pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc levemente prolongado que se observa después de la administración de cisaprida sola, no fue más prolongado cuando





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

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

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

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

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

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

Mecanismo desconocido:

Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol.

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

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de Esomeprazol:

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

Página 12 de 15

IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 1988/10/12-2008/5



indica un tratamiento a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado para adultos y adolescentes (a partir de 12 años, ver Indicaciones).

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:

No se han observado efecto alguno.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Muy raro: Agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

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

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco frecuente: Edema periférico.

Raro: Hiponatremia.

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

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: Insomnio.

Raro: Agitación, confusión, depresión.

Muy raro: Agresión, alucinaciones.

Página 13 de 15

IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. página 13 de 15



Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Dolor de cabeza.

Poco frecuente: Mareo, parestesia, somnolencia.

Raro: Disgeusia

Trastornos oculares:

Raro: Visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: Vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: Broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuente: Boca seca.

Raro: Estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Desconocida: colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuente: Elevación de las enzimas hepáticas.

Raro: Hepatitis con o sin ictericia.

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Poco frecuente: Dermatitis, prurito, rash, urticaria.

Raro: Alopecia, fotosensibilidad.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

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

Raro: Artralgia, mialgia.

Muy raro: Debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raro: Nefritis intersticial.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Muy raro: Ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Raro: Malestar, sudoración aumentada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: *Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:*
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS:

Existe experiencia muy limitada hasta la fecha con respecto a la sobredosis deliberada. Los síntomas descritos en relación a 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad.

Página 14 de 15

IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT
FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZuneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180
página 14 de 15



Dosis únicas de 80 mg de Esomeprazol no trajeron consecuencias. No se conoce un antídoto específico. El Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar medidas generales de apoyo.

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

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

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

PRESENTACIÓN:

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

Envase que contiene 28 sobres.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

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

País de procedencia: Suecia

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

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

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

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

Página 15 de 15

IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT
FARM JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180
página 15 de 15



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23524164-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Mayo de 2018

Referencia: prospectos 13367-16-3 Certif 49245

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 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: 2018.05.18 09:54:21 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
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: 2018.05.18 09:54:24 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

(Información para el paciente)

NEXIUM®
ESOMEPRAZOL 10 mg
Granulado gastroresistente para suspensión oral

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES NEXIUM® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Nexium se usa para tratar los siguientes trastornos:

Niños desde 1 año de edad

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

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

Niños desde 4 años de edad

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

Página 1 de 8

IF-2018-23524293-APN/DERM#ANMAT

-firm. María Mercedes Aloise

Cs. Director/a

14.11.18 13:53

página 1 de 8

ANMAT



Adultos

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

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

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

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

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

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

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

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

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison

Adolescentes desde los 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

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

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR NEXIUM®

No tome Nexium

- Si es alérgico (hipersensible) al esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones similares (e.j. pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, omeprazol), o a cualquiera de los demás componentes de Nexium granulado gastroresistente.
- Si está tomando un medicamento que contenga nefinavir (utilizado en el tratamiento de VIH).

Tenga especial cuidado con Nexium

- Si tiene problemas hepáticos, debe consultar a su médico, ya que podría reducirle la dosis.
- Si usted tiene problemas renales severos, debería consultar a su médico.

Página 2 de 8

IF-2018-23524293-APN/DERM#A1MAT

Co-Directora Técnica
M. 16.753
AstraZeneca S.A.

página 2 de 8



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

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

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

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

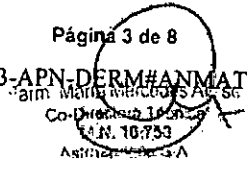
Uso de otros medicamentos

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

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

- Atazanavir (utilizado para el tratamiento de VIH). No tome Nexium si está tomando nelfinavir.
- Clopidogrel (utilizado para la prevención de coágulos de sangre).
- Ketoconazol, itraconazol o voriconazol (para las infecciones producidas por hongos).
- Erlotinib (utilizado en el tratamiento del cáncer).
- Diazepam (utilizado para el tratamiento de la ansiedad o como relajante muscular).
- Citalopram, imipramina, clomipramina (para el tratamiento de la depresión).
- Fenitoína (para la epilepsia).
- Warfarina o cumarina (medicamentos denominados anticoagulantes que se utilizan para diluir la sangre).
- Cilostazol (utilizado para el tratamiento de la claudicación intermitente – dolor en las piernas al caminar causado por un bombeo sanguíneo insuficiente).
- Cisaprida (utilizado para la indigestión y ardor de estómago).
- Digoxina (utilizada para problemas cardíacos).
- Metotrexato (medicamento quimioterápico utilizado a dosis altas en el tratamiento del cáncer) – si está tomando dosis altas de metotrexato, su médico puede interrumpir temporalmente su tratamiento con Nexium.
- Tacrolimus (trasplante de órganos).
- Rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (utilizada para tratar la depresión).

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





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

Embarazo y lactancia

Antes de tomar Nexium, consulte a su médico si está embarazada o intentando quedar embarazada. Su médico decidirá si puede tomar Nexium durante este periodo. No se debe tomar Nexium durante la lactancia.

Conducir y uso de máquinas

Es probable que Nexium no afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

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

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

3. COMO TOMAR NEXIUM®

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

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

- Vacíe el contenido del sobre o sobres en un vaso con un poco de agua. No utilice agua con gas (carbonatada). La cantidad de agua depende del número de sobres que le haya indicado su médico que debe tomar de una vez.
- Utilice 15 mililitros (ml) de agua (3 cucharaditas) para cada sobre. Esto quiere decir que necesitará 15 ml para un sobre y 30 ml para dos sobres.
- Remueva los gránulos en el agua.
- Deje reposar la mezcla unos minutos hasta que haya espesado.
- Remueva de nuevo y beba la mezcla. Los gránulos no deben ser masticados ni triturados. No deje reposar la mezcla durante más de 30 minutos antes de beberla.
- Si queda algo en el vaso, agregue más agua, remueva y beba inmediatamente.

Nexium gránulos gastrorresistentes pueden tomarse con o sin alimentos

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

Niños

- No se recomienda Nexium en niños menores de 1 año de edad.
- Los niños de entre 1 y 11 años de edad pueden tomar Nexium para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La dosis habitual es de un sobre (10 mg) o de dos sobres (20 mg) una vez al día. La dosis para niños se basa en el peso corporal y el médico decidirá cuál es la dosis correcta.

Página 4 de 8
IF-2018-23524293-APN-DERM#ANMAT
Farm. María Mercedes Alois
Co-Director Técnico
U.M.N. 10.753
Agn. Química S.A.

página 4 de 8



- Náuseas o vómitos.

Poco frecuentes (afectan a 1 cada 1.000 pacientes)

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

Raros (afectan a 1 cada 10.000 pacientes)

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

Muy raros (afectan a 1 cada 10.000 pacientes)

- Cambios en el número de células en sangre, incluyendo agranulocitosis (disminución del número de glóbulos blancos).
- Agresividad.
- Ver, sentir u oír cosas que existen (alucinaciones).
- Trastornos del hígado que pueden llevar a una insuficiencia hepática o inflamación del cerebro.
- Aparición repentina de erupción cutánea grave, ampollas o descamación de la piel. Estos síntomas pueden ir acompañados de fiebre alta y dolor en las articulaciones. (Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis tóxica epidérmica).
- Debilidad muscular.
- Trastornos renales graves.
- Aumento del tamaño de las mamas en hombres.

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

- Si usted está en tratamiento con Nexium durante más de tres meses, es posible que sus niveles de magnesio en la sangre disminuyan. Los niveles bajos de magnesio pueden experimentarse como fatiga, contracciones musculares involuntarias, desorientación, convulsiones, mareos o aumento del ritmo cardíaco. Si usted presenta alguno de estos

Página 6 de 8

IF-2018-23524293-APN-DERM#ANMAT

-am. María M. de los Angeles Aloise
Co-Directora Técnica
M.N. 16.753
AsiraZeneca S.A.

página 6 de 8



sintomas, informe a su médico de inmediato. Los niveles bajos de magnesio también pueden llevar a una reducción en los niveles de potasio o de calcio en la sangre. Su médico podría decidir realizarte análisis periódicos para controlar sus niveles de magnesio.

- Inflamación en el intestino (puede dar lugar a diarrea).

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE NEXIUM[®]

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

- Mantener fuera del alcance y vista de los niños.
- No utilice Nexium después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y sobre.
- La suspensión reconstituida debe ser utilizada dentro de los 30 minutos.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

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

Contenido del envase: Sobre hecho de laminado de aluminio, donde la capa de aluminio suministra una barrera contra la humedad.

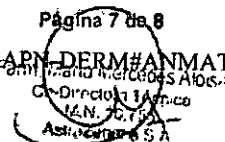
Envase que contiene 28 sobres.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

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

País de procedencia: Suecia

IF-2018-23524293-APN-**DERM#ANMAT**



página 7 de 8



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

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

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

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

Página 8 de 8

IF-2018-23524293-APN-~~DERM~~#ANMAT

Farm. ~~M. J. M. A.~~ ~~Alorse~~

Cx. Dirección ~~10753~~

AN-10753

AstraZeneca S.A.

página 8 de 8



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23524293-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Mayo de 2018

Referencia: inf pacientes 13367-16-3 Certif 49245.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 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: 2018.05.18 09:54:48 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
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: 2018.05.18 09:54:48 -03'00'