



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 3 1.8 6

BUENOS AIRES, 31 MAR 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001308-16-5 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: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ESOMEPRAZOL 20 mg - 40 mg - POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV E INFUSION, ESOMEPRAZOL 40 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° **3 1 8 6**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 312 y 313 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada NEXIUM / ESOMEPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ESOMEPRAZOL 20 mg - 40 mg - POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV E INFUSION, ESOMEPRAZOL 40 mg; aprobada por Certificado N° 49.245 y Disposición N° 6576/00, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 45 a 128, para los prospectos y de fojas 129 a 173, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6576/00 los prospectos autorizados por las fojas 45 a 58, 87 a



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

DISPOSICIÓN N° 3186

100 y la información para el paciente autorizada por las fojas 129 a 136 y 153 a 159, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.245 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001308-16-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

3186

Dr. ROBERTO LEDA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3186** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.245 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEXIUM / ESOMEPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ESOMEPRAZOL 20 mg - 40 mg - POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE IV E INFUSION, ESOMEPRAZOL 40 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2970/14.	Prospectos de fs. 45 a 128, corresponde desglosar de fs. 45 a 58, 87 a 100. Información para el paciente de fs. 129 a 173, corresponde desglosar de fs. 129 a 136 y 153 a 159.-

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

Handwritten signatures and initials.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
49.245 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

31 MAR 2016

Expediente N° 1-0047-0000-001308-16-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

3186

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP

31 MAR 2016

3 18 6



PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

NEXIUM® IV
ESOMEPRAZOL 40 mg

Polvo para solución inyectable IV e infusión.

Venta bajo receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

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

ACCION TERAPEUTICA:

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

INDICACIONES:

NEXIUM® IV para inyección e infusión se indica para:

Adultos:

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

- la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis y/o síntomas graves de reflujo.
- la curación de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINEs.
- la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo.

Prevención de resangrado tras una endoscopia terapéutica para úlceras gástricas o duodenales sangrantes graves.

Niños y adolescentes de 1-18 años:

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

- la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis erosiva por reflujo y/o síntomas graves de reflujo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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

Lugar y mecanismo de acción:

El Esomeprazol es una base débil que se concentra y convierte a la forma activa en el ambiente altamente ácido de los canaliculos 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 5 días de administración oral con 20 mg y 40 mg de Esomeprazol, en pacientes ERGE sintomático, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 horas y 17 horas de las 24 horas del día, respectivamente. El efecto es similar independientemente si el esomeprazol es administrado oralmente o intravenoso.

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



3186

AstraZeneca 

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

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

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida:

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.

En un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con úlcera péptica con sangrado confirmada a través de una endoscopia caracterizada como Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10%, respectivamente) fueron randomizados para recibir solución para infusión de **NEXIUM**[®] (n=375) o placebo (n=389). Seguido de la hemostasia endoscópica, los pacientes también recibieron 80 mg de Esomeprazol por infusión intravenosa durante 30 minutos seguido de una infusión continua de 8 mg por hora o placebo durante 72 horas. Al cabo del período inicial de 72 horas, todos los pacientes recibieron 40 mg de **NEXIUM**[®] en modalidad abierta por vía oral durante 27 días para la supresión de la acidez. La incidencia de resangrado dentro de los 3 días fue del 5,9% en el grupo tratado con **NEXIUM**[®] comparado con el 10,3% para el grupo con placebo. A los 30 días del post-tratamiento, la incidencia de resangrado en el grupo tratado con **NEXIUM**[®] versus el tratado con placebo fue del 7,7% versus 13,6%.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:

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

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol administrado por vía oral, se ha observado tanto en niños como en adultos un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

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

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

Población pediátrica:

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



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

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

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

El perfil de seguridad resultó similar al observado en adultos.

Población pediátrica:

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

Propiedades farmacocinéticas:

Distribución:

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

Metabolismo y excreción:

El Esomeprazol se metaboliza completamente mediante el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del Esomeprazol depende de la CYP2C19 polimórfica, responsable de la formación de los 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 una enzima funcional CYP2C19

El clearance plasmático total es de aproximadamente 17 l/h después de una dosis única y de aproximadamente 9 l/h después de la administración repetida. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas después de la administración, repetida una vez al día. La exposición total (AUC) aumenta con la administración repetida de Esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y produce una relación no lineal dosis-AUC después de la administración repetida. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a una disminución del metabolismo de primer paso y el clearance sistémico probablemente causado por la inhibición de la enzima CYP2C19 por el Esomeprazol y/o su metabolito sulfónico.

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

Después de dosis repetidas de 40 mg administradas como inyecciones intravenosas, la concentración plasmática máxima media es de aproximadamente 13,6 micromol/l. La concentración plasmática máxima media después de las correspondientes dosis orales es de aproximadamente 4,6 micromol/l. Un aumento más pequeño (de alrededor del 30%) puede observarse en la exposición total después de la administración intravenosa en comparación con la administración oral. Existe un aumento lineal de dosis en la exposición total seguido de la administración intravenosa de Esomeprazol como una infusión de 30 minutos (40 mg, 80 mg o 120 mg) seguido de una infusión continua (4 mg/h o 8 mg/h) durante 23,5 horas.

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

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

Poblaciones especiales de pacientes:

Aproximadamente el $2,9 \pm 1,5\%$ de la población carece de la enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores pobres. Es probable que en estos individuos el metabolismo del Esomeprazol sea catalizado principalmente por CYP3A4. Después de repetidas administraciones de una vez al día de 40 mg de Esomeprazol, el área media bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores pobres que en pacientes con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente en un 60%. Diferencias similares se han observado para la administración intravenosa de Esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicancias para la posología del Esomeprazol.

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

Después de una dosis única oral de 40 mg de Esomeprazol, la exposición total media es de aproximadamente un 30% mayor en las mujeres que en los hombres. No se observan diferencias en relación con el sexo después de repetidas administraciones de una vez al día. Se han observado diferencias similares para la administración intravenosa del Esomeprazol. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología del Esomeprazol.

El metabolismo del Esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede alterarse. El índice metabólico disminuye en pacientes con disfunción hepática severa lo que causa el duplicado de la exposición total del Esomeprazol. Por lo tanto, no se debe exceder un máximo de 20 mg en pacientes con ERGE con disfunción severa. Para pacientes con úlceras sangrantes y disfunción hepática grave, seguido de una dosis inicial de bolo de 80 mg, una dosis de infusión intravenosa continua máxima de 4 mg/h durante 71,5 horas puede ser suficiente.

Esomeprazol o sus principales metabolitos no demuestran una tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día.

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

Población pediátrica:

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

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

Grupo etario	Grupo de dosis	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 mes*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 meses*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 años	10 mg/kg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 años	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)



	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 años	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Adultos	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

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

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

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

Datos preclínicos de seguridad:

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos:

Tratamiento antisecretor gástrico cuando la vía oral no es posible:

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

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

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

Prevención de resangrado de úlceras gástricas y duodenales:

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



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

Método de administración:

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

Inyección IV:

Dosis de 40 mg:

Se debe administrar 5 ml de solución reconstituida (8 mg/ml) como inyección intravenosa durante un período de tiempo no inferior a 3 minutos.

Dosis de 20 mg:

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

Infusión:

Dosis de 40 mg:

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

Dosis de 20 mg:

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

Dosis bolo de 80 mg:

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

Dosis de 8 mg/h:

Debe administrarse la solución reconstituida como una infusión intravenosa continua durante un período de 71,5 horas (velocidad de infusión calculada de 8 mg/h. Ver el plazo de caducidad para la solución reconstituida en *Precauciones especiales para su almacenamiento*).

Disfunción renal:

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

Disfunción hepática:

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

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

Pacientes Ancianos:

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

Niños y adolescentes de 1-18 años

Tratamiento antisecretorio gástrico cuando la vía oral no es posible:

Los pacientes que no pueden tomar medicación oral pueden ser tratados de forma parenteral una vez al día, como parte de un período completo de tratamiento para ERGE (ver dosis en la tabla a continuación).

Generalmente, la duración del tratamiento intravenoso debe ser corta y el cambio al tratamiento oral debe realizarse lo antes posible.

Dosis intravenosas recomendadas de Esomeprazol:

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

Método de administración:

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

Inyección:

Dosis de 40 mg:

Debe administrarse una solución reconstituida de 5 ml (8 mg/ml) como inyección intravenosa durante un período de tiempo no inferior a 3 minutos.

Dosis de 20 mg:

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

Dosis de 10 mg:

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

Infusión:

Dosis de 40 mg:

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

Dosis de 20 mg:

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

Dosis de 10 mg:

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

Instrucciones para su uso, manejo y desecho:

Preparación de la solución reconstituida:

Debe inspeccionarse visualmente la solución reconstituida en cuanto a partículas y decoloración antes de la administración. Debe utilizarse solamente solución transparente. Único uso solamente.

Si no se requiere de la totalidad del contenido del vial reconstituido, toda solución no utilizada debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Inyección de 40 mg:

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

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

Infusión de 40 mg:

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

Infusión 80 mg:

[Handwritten signature]
CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
ANEP/ANEP/ANEP

[Handwritten signature]



Una solución para inyección se prepara disolviendo el contenido de dos viales de 40 mg de Esomeprazol en hasta 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para uso intravenoso. La solución reconstituida para infusión es transparente e incolora a ligeramente amarilla.

CONTRAINDICACIONES:

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter* (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

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

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 esomeprazol (ver *Interacciones 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, 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 incremento en el nivel de la Cromogranina A (CgA) puede interferir con la prueba de tumores neuroendócrinos. Para evitar estas interferencias, el tratamiento con esomeprazol se debe suspender al menos 5 días antes de las mediciones de CgA. (Ver *Propiedades farmacodinámicas*).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones solo fueron realizados en adultos.

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas:

Productos medicinales con absorción dependiente de pH:

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

Se reportó que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No se conoce siempre la importancia clínica y los mecanismos más allá de las interacciones reportadas. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción inhiben la enzima CYP 2C19. Para atazanavir y nelfinavir, se reportaron niveles séricos disminuidos al administrar junto con omeprazol y no se recomienda la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en el AUC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente 30% en la exposición al atazanavir comparado con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, C_{max} y C_{min} de nelfinavir en aproximadamente 36-39% y el AUC, C_{max} y C_{min} para el metabolito M8 farmacológicamente activo en aproximadamente 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se reportaron aumentos en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol no presentó impacto alguno sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con Esomeprazol 20 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las características farmacocinéticas del omeprazol y Esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con Esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante con Esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.



Drogas metabolizadas por CYP2C19:

El Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Esomeprazol. De este modo, cuando se combina Esomeprazol con las drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc, las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol para una terapia según necesidades. La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el clearance del diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se empieza o termina el tratamiento con Esomeprazol. El omeprazol (40 mg una vez por día) aumentó la C_{max} y el AUC_t 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.

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

No se llevaron a cabo estudios de interacciones *In vivo* con altas dosis en régimen intravenoso (80mg+8mg/h). El efecto del esomeprazol en drogas metabolizadas por la CYP2C19 puede ser más pronunciado durante este régimen, y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para observar efectos adversos, durante el período de tratamiento intravenoso de 3 días.

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 grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (esomeprazol + ácido acetil salicílico).



Se han notificado datos inconsistentes de las implicaciones clínicas de la interacción PK/PD de esomeprazol en relación con acontecimientos cardiovasculares mayores en estudios observacionales y clínicos. 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 temporalmente 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 indica un tratamiento a largo plazo.

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

Embarazo y Lactancia:

Para NEXIUM[®], los datos clínicos de exposición durante el embarazo son insuficientes. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica 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:

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

REACCIONES ADVERSAS:

Se han identificado o se sospecha de las siguientes reacciones adversas de la droga en el programa de ensayos clínicos para el Esomeprazol administrado por vía oral o vía intravenosa y luego de la comercialización al administrarse por vía oral. Las reacciones se clasifican según su frecuencia; muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1000$, $< 1/100$; raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raras $< 1/10000$, desconocida (no puede ser estimado desde los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Muy raro: Agranulocitosis, pancitopenia.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO

 APODERADA

 CO-DIRECTORA TÉCNICA

 M.N. N°12261

**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.

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

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: insomnio.

Raro: agitación, confusión, depresión.

Muy raro: agresión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza.

Poco frecuente: mareo, parestesia, somnolencia.

Raro: disgeusia.

Trastornos oculares:

Raro: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

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

Poco frecuente: boca seca.

Raro: estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Desconocida: colitis microscópica.

Trastornos hepato biliares:

Poco frecuente: elevación de las enzimas hepáticas.

Raro: hepatitis con o sin ictericia.

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: reacciones en el sitio de administración*.

Poco frecuente: dermatitis, prurito, 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*).

Frecuente: artralgia, mialgia.

Muy raro: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Muy raro: ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Raro: malestar, sudoración aumentada.

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



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

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

Población pediátrica:

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

SOBREDOSIS:

Existe experiencia muy limitada hasta la fecha con respecto a la sobredosis deliberada. Los síntomas descritos en relación con una dosis oral de 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis únicas orales de 80 mg de Esomeprazol y dosis intravenosas de 308 mg durante 24 horas no trajeron consecuencias. Se desconoce un antídoto específico. El Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar medidas generales de apoyo.

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

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

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

En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte al Centro Nacional de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MÉDICAS Tel: (021) 220 418 o el 204 800 Interno 011.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU ALMACENAMIENTO:

Mantener NEXIUM IV al abrigo de la luz en su envase externo original. Sin embargo, los viales pueden conservarse expuestos a la luz interior normal fuera del envase durante un periodo de hasta 24 horas. Conservar por debajo de 30°C.

Vida útil luego de la reconstitución:

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

INCOMPATIBILIDADES:

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

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 y 10 viales.

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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
AFODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261



País de procedencia: Suecia

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca AB, Suecia. S-15185, Sodertalje, 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.

Importado y distribuido en Paraguay por: La Química Farmaceutica S.A. - Avenida Venezuela N° 740 - D.T. Alba Edwards .Reg. Prof. N° 1385 - Autorizado por DNVS del M.S.P. Y B.S. - Registro Sanitario N° 16541-01-EF

NEXIUM® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

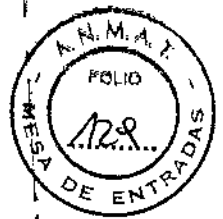
Fecha de Revisión:

Disposición ANMAT N°

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



37196



PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

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

Industria Sueca

Venta bajo receta

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES NEXIUM® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

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

Adultos

- Úlceras gástricas provocadas por medicamentos llamados AINE (Antiinflamatorios no esteroideos). **NEXIUM®** también pueden emplearse para prevenir la formación de úlceras si está tomando AINE.
- Acidez excesiva en el estómago causado por un tumor en el páncreas (síndrome de Zollinger-Ellison).
- Tratamiento prolongado después de la prevención de resangrado de úlceras con **NEXIUM®** intravenoso.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR NEXIUM®

No tome NEXIUM® si:

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

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

Tenga especial cuidado con NEXIUM®

Consulte a su médico antes de tomar NEXIUM® si:

- Tiene problemas hepáticos graves.
- Tiene problemas renales graves.

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

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

Si le han prescrito NEXIUM® "a demanda" deberá contactar con su médico si los síntomas son persistentes o cambian de naturaleza. 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 si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es porque NEXIUM® puede afectar a la forma en que algunos medicamentos actúan y algunos medicamentos pueden influir sobre el efecto de NEXIUM®.

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

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

- Atazanavir (utilizado para el tratamiento de VIH).
- Clopidogrel (utilizado para la prevención de coágulos de sangre).
- Ketoconazol, itraconazol o voriconazol (para las infecciones producidas por hongos).
- Erlotinib (utilizado en el tratamiento del cáncer).
- Citalopram, imipramina, clomipramina (para el tratamiento de la depresión).
- Diazepam (utilizado para el tratamiento de la ansiedad, como relajante muscular o para la epilepsia).



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

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

Embarazo y lactancia

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

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

Toma de NEXIUM® con los alimentos y bebidas

Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos.

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de NEXIUM®

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

3. CÓMO TOMAR NEXIUM®

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

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

Toma de este medicamento

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

Qué hacer si tiene dificultades para tragar

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

Cuánto tomar

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

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

Adultos y niños desde los 12 años de edad:

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

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

- Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad: la dosis habitual es un comprimido de **NEXIUM®** 20 mg dos veces al día durante una semana.



- Su médico también le prescribirá antibióticos conocidos como, por ejemplo, amoxicilina y claritromicina.

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

- Adultos a partir de 18 años de edad: la dosis habitual es un comprimido de NEXIUM® 20 mg una vez al día durante 4 a 8 semanas.

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

- Adultos a partir de 18 años de edad: la dosis habitual es un comprimido de NEXIUM® 20 mg una vez al día.

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

- Adultos a partir de 18 años: la dosis habitual es de un comprimido de NEXIUM® 40 mg dos veces al día.
- Su médico ajustará la dosis dependiendo de sus necesidades y también decidirá durante cuánto tiempo debe tomar este medicamento. La dosis máxima es de 80 mg dos veces al día.

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

- Adultos mayores de 18 años de edad: la dosis habitual es un comprimido de NEXIUM® 40 mg una vez al día durante 4 semanas.

Si toma más NEXIUM® del que debiera

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

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más

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

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

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

En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte al Centro Nacional de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MÉDICAS Tel: (021) 220 418 o el 204 800 Interno 011.

Si olvidó tomar NEXIUM®

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

- Una repentina dificultad para respirar, hinchazón de labios, lengua y garganta o cuerpo en general, erupción cutánea, desmayos o dificultad al tragar (reacción alérgica grave).
- Enrojecimiento de la piel con ampollas o descamación. También pueden aparecer ampollas graves y sangrado de los labios, ojos, boca, nariz y genitales. Podría tratarse de un "Síndrome de Stevens-Johnson" o "necrólisis epidérmica tóxica".
- Piel amarilla, orina oscura y cansancio que pueden ser síntomas de problemas hepáticos.
- Estos efectos son raros, aparecen en 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (afectan a 1 cada 10 pacientes)

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

Poco frecuentes (afectan a 1 cada 100 pacientes)

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

Raros (afectan a 1 cada 1000 pacientes)

- Trastornos de la sangre tales como disminución del número de células blancas o plaquetas. Esto puede causar debilidad, hematomas o infecciones.
- Niveles bajos de sodio en sangre. Esto puede provocar debilidad, vómitos y calambres.
- Agitación, confusión o depresión.
- Alteración del gusto.
- Trastornos oculares tales como visión borrosa.
- Sensación repentina de falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo).
- Inflamación en el interior de la boca.
- Una infección conocida como "candidiasis" que puede afectar al esófago y que está causada por un hongo.
- Problemas de hepáticos incluyendo ictericia que puede provocar piel amarillenta, orina oscura y cansancio.
- Pérdida del cabello (alopecia).
- Dermatitis por exposición a la luz solar.
- Dolor en las articulaciones (artralgia) o dolor muscular (mialgia).
- Sensación general de malestar y falta de energía.
- Aumento de la sudoración.

Muy raros (afectan a 1 cada 10.000 pacientes)

- Cambios en el número de células en sangre, incluyendo agranulocitosis (disminución del número de glóbulos blancos).
- Agresividad.
- Ver, sentir u oír cosas que no existen (alucinaciones).
- Trastornos del hígado que pueden llevar a una insuficiencia hepática o inflamación del cerebro.
- Aparición repentina de erupción cutánea grave, ampollas o descamación de la piel. Estos síntomas pueden ir acompañados de fiebre alta y dolor en las articulaciones. (Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis tóxica epidérmica).
- Debilidad muscular.
- Trastornos renales graves.
- Aumento de las mamas en hombres.

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

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

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.

5. CONSERVACIÓN DE NEXIUM®

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

COMPOSICIÓN DE NEXIUM®

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

Los demás componentes son Celulosa microcristalina, Copolímero del ácido metacrílico, Azúcar, Hipromelosa, Talco, Trietilcitrato, Hidroxipropilcelulosa, Crospovidona, Macrogl

3180



AstraZeneca 

6000, Dióxido de titanio, Monoestearato de glicerilo, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Estearil fumarato de sodio, Parafina, Óxido de hierro rojo CI 77491, Óxido de hierro amarillo CI 77492.

Contenido del envase:

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

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

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

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

País de procedencia: Suecia

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

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

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

Importado y distribuido en Paraguay por: La Química Farmaceutica S.A. - Avenida Venezuela N° 740 - D.T. Alba Edwards .Reg. Prof. N° 1385 - Autorizado por DNVS del M.S.P. Y B.S. - Nexium 20 mg: Registro Sanitario N° 11446-03-EF - Nexium 40 mg: Registro Sanitario N° 11336-03-EF.

NEXIUM® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

**NEXIUM® IV
ESOMEPRAZOL 40 mg**

Polvo para solución inyectable IV e infusión.

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES NEXIUM® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

NEXIUM® se utiliza para el tratamiento de los siguientes trastornos, cuando el tratamiento vía oral no es posible:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en adultos, adolescentes y niños. Se produce cuando el ácido del estómago asciende por el esófago (el tubo que va de la garganta al estómago) produciendo dolor, inflamación y ardor.
- Úlceras gástricas en adultos provocadas por medicamentos denominados AINE (Antiinflamatorios no esteroideos). **NEXIUM®** también pueden emplearse para prevenir la formación de úlceras si está tomando AINE.
- Prevención del resangrado en adultos tras una endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera gástrica o duodenal.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN NEXIUM®**No deben administrarle NEXIUM® si:**

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

No se le debe administrar **NEXIUM®** si algo de lo descrito anteriormente le ocurre a usted. Si no está seguro consulte a su médico o enfermera antes de que le administren este medicamento.

Tenga Especial cuidado con **NEXIUM®**:

Consulte a su médico o enfermera antes de que le administren **NEXIUM®** si:

- Tiene problemas hepáticos graves.
- Tiene problemas renales graves.

NEXIUM® puede enmascarar los síntomas de otras enfermedades. Por lo tanto, si se observa alguno de los siguientes eventos antes de que le administren **NEXIUM®** o después de su administración, consulte a su médico de inmediato:

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

Utilizar 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®**.

No se le debe administrar **NEXIUM®** si está tomando un medicamento que contenga nefinavir (utilizado para el tratamiento de VIH).

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

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

- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (utilizada para tratar la depresión).

Embarazo y lactancia

Antes de que le administren NEXIUM®, consulte a su médico si está embarazada o intentando quedar embarazada. Su médico decidirá si se le puede administrar NEXIUM® durante este periodo.

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO SE LE ADMINISTRARÁ NEXIUM®

- NEXIUM® puede administrarse a niños y adolescentes de 1 a 18 años y a adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada.

Administración de NEXIUM®

Adultos

- NEXIUM® será administrado por su médico quien decidirá la dosis que necesita.
- La dosis habitual es de 20 mg ó 40 mg una vez al día.
- Si tiene problemas hepáticos graves, la dosis máxima es de 20 mg al día (ERGE).
- El medicamento se administrará como una inyección o como una perfusión en una de sus venas. Esto durará hasta 30 minutos.
- La dosis habitual para la prevención del resangrado de úlceras gástricas o duodenales es de 80 mg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos seguidos de 8 mg/h en perfusión continua durante 3 días. Si tiene problemas hepáticos graves, 4 mg/h en perfusión continua durante 3 días puede ser suficiente.

Niños de 1 a 18 años

- NEXIUM® será administrado por su médico que decidirá la dosis que necesita.
- Para niños de 1 a 11 años, la dosis habitual es de 10 ó 20 mg una vez al día.
- Para niños de 12 a 18 años, la dosis habitual es de 20 ó 40 mg una vez al día.
- El medicamento se administrará como una inyección o como una perfusión en una de sus venas. Esto durará hasta 30 minutos.

Si le administran demasiado NEXIUM®

Si considera que le han administrado demasiado NEXIUM®, consulte con su médico inmediatamente.

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

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

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

En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte al Centro Nacional de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MÉDICAS Tel: (021) 220 418 o el 204 800 Interno 011.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, deje de tomar NEXIUM® y consulte a un médico inmediatamente:

- Una repentina dificultad para respirar, hinchazón de labios, lengua y garganta o cuerpo en general, erupción cutánea, desmayos o dificultad al tragar (reacción alérgica grave).
- Enrojecimiento de la piel con ampollas o descamación. También pueden aparecer ampollas graves y sangrado de los labios, ojos, boca, nariz y genitales. Podría tratarse de un "Síndrome de Stevens-Johnson" o "necrólisis epidérmica tóxica".
- Piel amarilla, orina oscura y cansancio que pueden ser síntomas de problemas hepáticos. Estos efectos son raros, que aparecen en 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (afectan a 1 cada 10 personas)

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

Poco frecuentes (afectan a 1 de cada 100 personas)

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

Raros (afectan a 1 cada 1000 personas)

- Trastornos de la sangre tales como disminución del número de células blancas o plaquetas. Este puede causar debilidad, hematomas o infecciones.
- Niveles bajos de sodio en sangre. Esto puede provocar debilidad, vómitos y calambres.
- Agitación, confusión o depresión.
- Alteración del gusto.
- Sensación repentina de falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo).
- Inflamación en el interior de la boca.
- Una infección conocida como "candidiasis" que puede afectar al esófago y que está causada por un hongo.
- Problemas hepáticos incluyendo ictericia que puede provocar piel amarillenta, orina oscura y cansancio.
- Pérdida del cabello (alopecia).
- Dermatitis por exposición a la luz solar.
- Dolor en las articulaciones (artralgia) o dolor muscular (mialgia).
- Sensación general de malestar y falta de energía.
- Aumento de la sudoración.

Muy raros (afectan a 1 cada 10000 personas)

- Cambios en el número de células en sangre, incluyendo agranulocitosis (disminución del número de glóbulos blancos).
- Agresividad.
- Ver, sentir u oír cosas que no existen (alucinaciones).
- Trastornos del hígado que pueden llevar a una insuficiencia hepática o inflamación del cerebro.
- Aparición repentina de erupción cutánea grave, ampollas o descamación de la piel. Estos síntomas pueden ir acompañados de fiebre alta y dolor en las articulaciones. (Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- Debilidad muscular.
- Trastornos renales graves.
- Aumento del tamaño de las mamas en hombres.

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

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

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.

5. CONSERVACION DE NEXIUM®

- El médico y el farmacéutico del hospital son responsables de la correcta conservación, manejo y eliminación de **NEXIUM®**.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase o en el vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento debe conservarse en un lugar seguro, donde los niños no puedan verlo ni alcanzarlo.
- Conservar por debajo de 30°C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Sin embargo, los viales pueden ser conservados fuera del embalaje expuestos a la luz interior hasta 24 horas.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de NEXIUM®

El principio activo es esomeprazol sódico. Cada vial de polvo para solución inyectable/perfusión contiene 42,5 mg de esomeprazol sódico, equivalente a 40 mg de esomeprazol.



598



Los demás componentes son edetato disódico e hidróxido de sodio. Cada vial contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio, por lo que se considera esencialmente "libre de sodio".

Contenido del envase: NEXIUM® IV se presenta en envases conteniendo 1 y 10 viales.

La siguiente información está dirigida únicamente a los profesionales sanitarios:

NEXIUM® 40 mg contiene 40 mg de esomeprazol, como sal de sodio. Cada vial también contiene edetato disódico e hidróxido de sodio (<1 mmol de sodio).

Los viales son para un único uso. Si no se utiliza el contenido completo del vial reconstituido para una única dosis, debe desecharse la solución no utilizada.

Para mayor información sobre las recomendaciones de dosis y condiciones de conservación, consultar las secciones 3 y 5, respectivamente.

Preparación y administración de la solución reconstituida:

Para la reconstitución de la solución, retirar la tapa de plástico de color de la parte superior del vial de NEXIUM® y perforar el tapón en el centro del círculo marcado, manteniendo la aguja en posición vertical, con el fin de poder atravesar el tapón correctamente.

La solución reconstituida para inyección o perfusión debe ser transparente y de incolora a ligeramente amarilla. Debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración y sólo se debe utilizar la solución transparente.

Se ha demostrado la vida útil tras la reconstitución en términos de estabilidad físicos y químicos durante 12 horas a 30°C. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente.

Inyección de NEXIUM®

Para preparar una solución para inyección:

Inyección de 40 mg

Para una solución reconstituida de 8 mg/ml de esomeprazol: Preparar la solución añadiendo 5 ml de cloruro de sodio 0,9% para uso intravenoso al vial de esomeprazol 40 mg.

La solución reconstituida para inyección debe ser administrada por vía intravenosa durante un período de al menos 3 minutos.

Para mayor información sobre la administración de las dosis, por favor, ver *Prospecto para prescribir, Posología y modo de administración.*

Perfusión de NEXIUM®

Para preparar una solución para perfusión:

Infusión 40 mg

Disolver el contenido de un vial de esomeprazol 40 mg en hasta 100 ml de cloruro de sodio 0,9% para uso intravenoso.

Infusión 80mg

Disolver el contenido de dos viales de esomeprazol 40 mg en hasta 100 ml de cloruro de sodio 0,9% para uso intravenoso.

Para mayor información sobre la administración de la dosis, por favor consultar el prospecto para el profesional, sección *Posología y modo de administración.*

Eliminación

Debe eliminarse cualquier resto de medicamento o material de desecho de acuerdo con los procedimientos locales.

"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"*

318



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

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

País de procedencia: Suecia

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca AB, Suecia. S-15185, Sodertälje, 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.

Importado y distribuido en Paraguay por: La Química Farmaceutica S.A. - Avenida Venezuela N° 740 - D.T. Alba Edwards .Reg. Prof. N° 1385 - Autorizado por DNVS del M.S.P. Y B.S. - Registro Sanitario N° 16541-01-EF

NEXIUM® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de Revisión:

Disposición ANMAT N°



PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

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

Venta bajo receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: A02B C05

Inhibidor de la bomba de protones.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

NEXIUM® está indicado para:

Adultos

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

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

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

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

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

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


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

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison

Adolescentes desde los 12 años

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

-tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva.


 CLAUDIA BRUNG MAGRIUSCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

-tratamiento a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para evitar recaídas.

-tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

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

Niños entre 1-11 años:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):

-tratamiento de la esofagitis por reflujo erosiva comprobada por medio de endoscopia.

-tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Niños mayores de 4 años

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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

Lugar y mecanismo de acción:

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

Efecto sobre la secreción ácido gástrica:

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

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

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

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida:

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

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

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

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



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

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:

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

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado, tanto en niños como en adultos, un aumento en el número de células ECL posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos. Durante el tratamiento a largo plazo con drogas antisecretoras, se ha informado leve aumento en la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida y son benignos y resultan ser reversibles.

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

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

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

Población pediátrica:

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

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción y distribución:

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



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

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

Metabolismo y eliminación:

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales de pacientes:

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

Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología del Esomeprazol.

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

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

Disfunciones orgánicas:

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



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

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

Población pediátrica:

Adolescentes de 12 a 18 años de edad:

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

Datos preclínicos de seguridad:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

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

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

Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo:

40 mg una vez al día durante 4 semanas

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



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

Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas:

20 mg una vez al día.

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

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

Adultos:

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

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

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

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

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

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

Tratamiento del Síndrome Zollinger Ellison:

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

Adolescentes desde los 12 años:

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori:

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



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

La posología recomendada es:

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

Población pediátrica:

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

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

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

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

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

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

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

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

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

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

Niños mayores de 4 años

Tratamiento de la úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori:

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

El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es:

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

Niños menores de 1 año de edad

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

Disfunción renal:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA



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

Disfunción hepática:

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

Pacientes ancianos:

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

Administración a través de sonda gástrica

1. Colocar el comprimido en una jeringa adecuada y llenar la jeringa con aproximadamente 25 ml de agua y alrededor de 5 ml de aire.

Para algunas sondas, la dilución en 50 ml de agua es necesaria para prevenir que los gránulos obstruyan la sonda.

2. Agitar inmediatamente la jeringa durante alrededor de 2 minutos para diluir el comprimido.

3. Sostener la jeringa con la punta hacia arriba y controlar que la punta no esté obstruida.

4. Unir la jeringa a la sonda mientras mantiene la posición anterior.

5. Agitar la jeringa y posicionarla con la punta hacia abajo. Inmediatamente inyectar 5-10 ml en la sonda. Invertir la jeringa después de la inyección y agitarla (la jeringa debe sostenerse con la punta hacia arriba y evitar que la punta se obstruya).

6. Girar la jeringa para que quede la punta hacia abajo e inmediatamente inyectar otros 5-10 ml en el tubo. Repetir este procedimiento hasta que la jeringa se vacíe.

7. Llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repetir el paso 5 si fuera necesario enjuagar cualquier sedimento que haya quedado en la jeringa. Para algunas sondas, se necesitan 50 ml de agua.

CONTRAINDICACIONES:

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

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

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

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

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

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

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

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

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 esomeprazol (ver *Interacción con otros productos medicinales 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, 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 incremento en el nivel de la CgA puede interferir con la prueba de tumores neuroendocrinos. Para evitar estas interferencias, el tratamiento con esomeprazol se debe suspender al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Los estudios de interacciones solo fueron realizados en adultos.

Efectos del Esomeprazol sobre la farmacocinética de otras drogas.

Productos medicinales con absorción dependiente de pH:

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

Se reportó que el omeprazol interactúa con algunos inhibidores de la proteasa. No siempre se conoce la importancia clínica y los mecanismos más allá de las interacciones reportadas. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros posibles mecanismos de interacción son mediante la inhibición de la enzima CYP 2C19. Para atazanavir y nelfinavir, se reportaron niveles séricos disminuidos al administrar junto con omeprazol, no recomendándose la administración concomitante. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en el AUC, Cmax y Cmin). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente 30% en la exposición al atazanavir comparado con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, Cmax y Cmin de nelfinavir en aproximadamente 36-39% y el AUC, Cmax y Cmin para el metabolito M8 farmacológicamente activo en aproximadamente 75-92%. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se reportaron aumentos en los niveles séricos (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con 20 mg de omeprazol no presentó impacto alguno sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con Esomeprazol 20 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no presentó impacto alguno sobre la exposición al lopinavir (con ritonavir concomitante). Debido a los efectos farmacodinámicos similares y a las características farmacocinéticas del omeprazol y Esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante con Esomeprazol y atazanavir y la administración concomitante con Esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

Drogas metabolizadas por CYP2C19:

El Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Esomeprazol. De este modo, cuando se combina Esomeprazol con las drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc, las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol para una terapia según necesidades. La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el clearance del diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se empieza o termina el



tratamiento con Esomeprazol. El omeprazol (40 mg una vez por día) aumentó la C_{max} y el AUC_0 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 diaria) y esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

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

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

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 indica un tratamiento a largo plazo.

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

Embarazo y Lactancia:

Para NEXIUM[®], los datos clínicos de exposición durante el embarazo son insuficientes. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica 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 periodo de lactancia. Por lo tanto, NEXIUM[®] no debe usarse durante el amamantamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:

No se han observado efecto alguno.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Raros: leucopenia, trombocitopenia.

Muy raro: agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuente: edema periférico.

Raro: hiponatremia.

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

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: insomnio.

Raro: agitación, confusión, depresión.

Muy raro: agresión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: mareos, parestesia, somnolencia.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
M.H. 006
261
AstraZeneca S.A.



Raro: disgeusia.

Trastornos oculares:

Raro: visión borrosa.

Trastornos auditivos y de laberinto:

Poco frecuente: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos.

Poco frecuente: boca seca.

Raro: estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Desconocida: colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuente: aumento de enzimas hepáticas.

Raro: hepatitis con o sin ictericia.

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

Trastornos del tejido subcutáneo y piel:

Poco frecuentes: dermatitis, prurito, erupción, urticaria.

Raro: alopecia, fotosensibilidad.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

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

Raro: artralgia, mialgia.

Muy raro: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo:

Muy raro: ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Raro: malestar, aumento del sudor.

SOBREDOSIS:

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

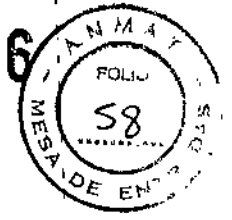
En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

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

En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte al Centro Nacional de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MÉDICAS Tel: (021) 220 418 o el 204 800 Interno 011.

3186



MODO DE CONSERVACION

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

PRESENTACIÓN

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

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

País de procedencia: Suecia

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

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

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

Importado y distribuido en Paraguay por: La Química Farmaceutica S.A. - Avenida Venezuela N° 740 - D.T. Alba Edwards .Reg. Prof. N° 1385 - Autorizado por DNVS del M.S.P. Y B.S. - Nexium 20 mg: Registro Sanitario N° 11446-03-EF - Nexium 40 mg: Registro Sanitario N° 11336-03-EF.

Nexium® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

Handwritten signature
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 22261
AstraZeneca S.A.