



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2555**

BUENOS AIRES, **20 MAY 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000883-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ESOPRAZOL 20 / ESOMEPRAZOL – ESOPRAZOL 40 / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg – 40mg, aprobada por Certificado N° 50.171.

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

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

Que a fojas 198 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2 5 5 5**

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ESOPRAZOL 20 / ESOMEPRAZOL – ESOPRAZOL 40 / ESOMEPRAZOL, aprobada por Certificado N° 50.171 y Disposición N° 1570/02, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 19, 20 a 36 y 37 a 53.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1570/02 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 19, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - 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° 50.171 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7555

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000883-10-3

DISPOSICION N°

js

7555

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2555** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.171 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ESOPRAZOL 20 / ESOMEPRAZOL – ESOPRAZOL 40 / ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg – 40mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1570/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009835-01-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4744/08.-	Prospectos de fs. 3 a 19, 20 a 36 y 37 a 53, corresponde desglosar de fs. 3 a 19.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.171 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

20 MAY 2010

Expediente N° 1-0047-0000-000883-10-3

DISPOSICIÓN N°

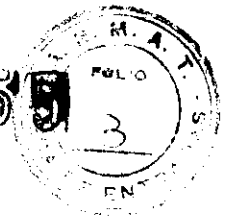
js

2 5 5 5

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



ORIGINAL 5 5



PROYECTO DE PROSPECTO

Esoprazol 20

Esoprazol 40

Esomeprazol

Comprimidos Recubiertos.

Industria Sueca

CONDICIÓN DE EXPENDIO: Expendio Bajo Receta.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

	"20"	"40"
<i>Cada comprimido recubierto contiene:</i>		
Esomeprazol (como Esomeprazol Magnésico Trihidrato)	20 mg	40 mg
<i>Excipientes:</i>		
Celulosa Microcristalina	273,0 mg	389,0 mg
Copolímero del Ácido Metacrílico	35,0 mg	46,0 mg
Azúcar	28,0 mg	30,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	17,0 mg	26,0 mg
Talco	14,0 mg	20,0 mg
Trietil Citrato	10,0 mg	14,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	8,1 mg	11,0 mg
Crospovidona	5,7 mg	8,1 mg
Macrogol 6000	3,0 mg	4,3 mg
Dióxido de Titanio	2,9 mg	3,8 mg
Monoestearato de Glicerol	1,7 mg	2,3 mg
Estearato de Magnesio	1,2 mg	1,7 mg
Polisorbato 80	0,62 mg	1,1 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,57 mg	0,81 mg
Parafina	0,2 mg	0,3 mg
Óxido de Hierro Rojo CI 77491	0,06 mg	0,45 mg
Óxido de Hierro Amarillo CI 77492	0,02 mg	-----

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la bomba de protones.

(Código ATC A02B C05).

INDICACIONES

Esoprazol esta indicado para:

Gastritis agudas y crónicas

- ◆ Alivio/control de los síntomas y curación de las lesiones relacionadas con el ácido gástrico.

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- ◆ Tratamiento de la 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*.
- ◆ Prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.

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

- ◆ Curación de úlceras gástricas asociadas con la administración de AINE.
- ◆ Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con la administración de AINE en pacientes con riesgo.

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

Tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas

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

Sitio y mecanismo de acción

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

Efectos sobre la secreción ácida gástrica

Luego de una dosis oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el comienzo del efecto ocurre en el transcurso de una hora. Luego de administraciones repetidas de Esomeprazol 20 mg una vez por día durante cinco días, el promedio pico de secreción ácida luego de la estimulación con pentagastrina disminuye un 90% cuando se la mide 6-7 horas luego de la dosis en el quinto día.

Luego de cinco días de administración oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 y 17 horas de las 24 horas del día respectivamente en pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático (ERGE). Los porcentajes de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue de 76%, 54% y 24% respectivamente para Esomeprazol 20 mg. Los porcentajes correspondientes para Esomeprazol 40 mg fueron 97%, 92% y 56%.

Usando el área bajo la curva (ABC) como parámetro sustituto para la concentración plasmática se ha demostrado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.

Efectos terapéuticos de la inhibición ácida

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

Una semana de tratamiento con Esomeprazol 20 mg dos veces por día y antibióticos apropiados, son efectivos para la erradicación del *H. pylori* en aproximadamente 90% de

los pacientes.

Luego de una semana de tratamiento de erradicación en úlcera duodenal no complicada no es necesaria la subsecuente monoterapia con fármacos antisecretores para la curación efectiva de la úlcera y la remisión de los síntomas.

En un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con úlcera péptica con sangrado confirmada a través de una endoscopia caracterizada como Forrest Ia, IIa o IIb (9%, 43%, 38% y 10%, respectivamente) fueron randomizados para recibir solución para infusión de Esomeprazol (n=375) o placebo (n=389). Seguido de la hemostasia endoscópica, los pacientes recibieron 80mg 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 Esomeprazol 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 Esomeprazol 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 Esomeprazol versus el tratado con placebo fue del 7,7% versus 13,6%.

Otros efectos relacionados con la inhibición ácida

Durante el tratamiento con fármacos antisecretores la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida.

Se ha observado en algunos pacientes durante el tratamiento prolongado con Esomeprazol, un aumento del número de células ECL (símbolos enterocromafín) relacionado posiblemente con el aumento de los niveles séricos de gastrina.

Durante el tratamiento prolongado con fármacos antisecretores se ha encontrado un leve aumento en la frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida y son benignos y 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 las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter*

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y distribución

Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica (*pellets*).

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

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

Metabolismo y eliminación

Esomeprazol es totalmente metabolizado por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo 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 siguientes parámetros reflejan principalmente las farmacocinéticas en individuos metabolizadores extensivos con una enzima funcional CYP2C19.

La depuración plasmática total es de alrededor de 17 l/h luego de una dosis única y de

alrededor de 9 l/h luego de administraciones repetidas. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas luego de repetidas dosis una vez al día. Se ha estudiado la farmacocinética del Esomeprazol en dosis de hasta 40mg dos veces al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo aumenta con repetidas administraciones de Esomeprazol. Este aumento es dosis dependiente y produce un aumento del ABC más que proporcional respecto de la dosis después de la administración repetida. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a la disminución del metabolismo de primer paso y a la depuración sistémica causada probablemente por una inhibición de la enzima CYP 2C19 por Esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Esomeprazol es completamente eliminado del plasma entre dosis sin tendencia a acumularse durante una administración diaria.

Los principales metabolitos de Esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de Esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina, y el resto en las heces. Menos del 1% del fármaco inmodificado se encuentra en orina.

Poblaciones especiales

Aproximadamente el 2,9 % \pm 1,5% de la población no posee la enzima CYP2C19 y son llamados metabolizadores pobres. En estos individuos el metabolismo de Esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por la CYP3A4. Luego de repetidas administraciones una vez al día de Esomeprazol 40 mg, el área promedio bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente 100% mayor en metabolizadores pobres que en sujetos que poseen la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente un 60%.

Estos hallazgos no tienen implicancias para la posología del Esomeprazol.

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

Luego de una dosis única de 40 mg de Esomeprazol, el promedio del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo es aproximadamente 30% mayor en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia no se observa luego de repetidas administraciones una vez

al día. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología de Esomeprazol.

Disfunciones orgánicas

El metabolismo de 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 concentración plasmática-tiempo de Esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus principales metabolitos no muestran una tendencia a acumularse con una dosis diaria.

No se han efectuado estudios en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de Esomeprazol pero no de la eliminación del fármaco inmodificado, no se espera que el metabolismo del Esomeprazol sea alterado en pacientes con deterioro de la función renal.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 a 18 años de edad

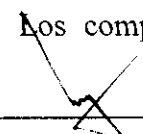
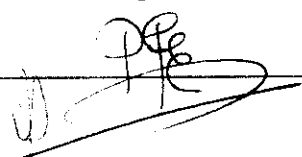
Luego de la administración repetida de la dosis de 20 y 40 mg de Esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco (t_{\max}) en 12 a 18 años de edad fueron similares a los de los adultos para ambas dosis de Esomeprazol.

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios preclínicos 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/DOSIFICACIÓN - 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 dispersarse en medio vaso de agua no gasificada. No se deben usar otros líquidos debido a que el recubrimiento entérico puede disolverse. Agitar hasta que los comprimidos se desintegren y beber inmediatamente o dentro de los 30 minutos el líquido con los gránulos. Enjuagar el vaso con medio vaso de agua y beber. Los gránulos no deben masticarse ni triturarse.

Para los pacientes con dificultad para tragar, los comprimidos pueden dispersarse en agua no gasificada y administrarse mediante sonda gástrica. Es importante probar cuidadosamente que la jeringa y la sonda seleccionadas sean adecuadas. Para las instrucciones sobre preparación y administración, ver más adelante “Modo de administración a través de la sonda gástrica”.

Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

◆ *Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo*

40 mg una vez al día durante 4 semanas.

Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no se ha curado o que presenten 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 20 mg una vez al día. Los adultos pueden utilizar un régimen a demanda de 20 mg una vez al día, administrados según las necesidades.

En pacientes tratados con AINE 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

- ◆ *Curación de la úlcera duodenal asociada a Helicobacter pylori*
- ◆ *Prevención de la recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas con Helicobacter pylori*

20 mg de **Esoprazol** con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que requieren terapia continua con AINE

- ◆ *Curación de úlceras gástricas asociadas con la administración AINE*

La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.

- ◆ *Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con la administración AINE en pacientes con riesgo*

20 mg una vez al día.

Tratamiento prolongado tras la prevención inducida por vía IV del resangrado de úlceras pépticas:

40 mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención inducida por vía IV del resangrado de úlceras pépticas.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

La dosis inicial recomendada es **Esoprazol** 40 mg dos veces al día. La dosificación luego 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 debe dividirse y administrarse dos veces al día.

Niños menores a los 12 años de edad

Esoprazol no debe usarse en niños ya que no hay información disponible.

Deterioro de la función renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a

la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, tales pacientes deben tratarse con precaución. (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES – Propiedades Farmacocinéticas”).

Deterioro de la función hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Para pacientes con deterioro hepático severo, no se debe exceder la dosis máxima de **Esoprazol** de 20 mg (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES – Propiedades Farmacocinéticas”).

Pacientes geriátricos

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

Modo de administración a través de la sonda gástrica

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

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

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

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

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

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

6. Girar la jeringa para que quede con la punta hacia abajo e inmediatamente inyectar otros 5-10 ml en la sonda. 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 de ser necesario para arrastrar 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, al igual que otros inhibidores de la bomba de protones, no debe administrarse con atazanavir (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO – Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo una significativa pérdida de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospeche o exista úlcera gástrica, se debe descartar la posibilidad de un proceso maligno, debido a que el tratamiento con **Esoprazol** 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 las concentraciones plasmáticas fluctuantes del Esomeprazol. (Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO - Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción”).

Al prescribir Esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori* se deben 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 para la claritromicina cuando se use la triple terapia en pacientes que toman concurrentemente otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tal como por ejemplo la cisaprida.

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

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

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efectos del Esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos

Productos medicinales con absorción dependiente de pH

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

La co-administración de Esomeprazol (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 ABC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de Esomeprazol sobre la exposición a atazanavir. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), incluido Esomeprazol, no deben ser co-administrados con atazanavir

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 ABC 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 la RIN (Relación Internacional Normalizada) de significación clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda monitoreo cuando se inicia y finaliza el tratamiento concomitante durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 32% en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) 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 especiales y precauciones especiales para su uso").

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

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

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética del 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 ABC del Esomeprazol.

La administración concomitante de Esomeprazol y 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, aumentó en un 280% el ABC 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 se indica un tratamiento a largo plazo.

Embarazo y lactancia

Para **Esoprazol**, los datos clínicos sobre embarazos expuestos son insuficientes. Los estudios epidemiológicos sobre la mezcla racémica omeprazol, que incluyen una mayor cantidad de embarazos con exposición al medicamento, no indican efectos de malformaciones ni 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 posnatal. 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 **Esoprazol** no debe usarse durante el amamantamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se ha observado efecto alguno.

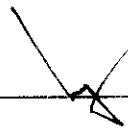
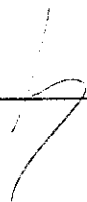
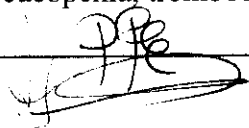
REACCIONES ADVERSAS

Se han identificado o se sospecha de las siguientes reacciones adversas del fármaco en el programa de ensayos clínicos para el Esomeprazol y luego de la comercialización. Ninguna estuvo relacionada con la dosis. Las reacciones se clasifican de acuerdo con la frecuencia:

- ◆ *Frecuentes* (> 1:100, < 1:10)
- ◆ *Poco frecuentes* (> 1:1.000, < 1:100)
- ◆ *Raras* (>1:10.000, <1:1.000)
- ◆ *Muy raras* (<1:10.000)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raros: leucopenia, trombocitopenia.



Muy raros: agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmune.

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

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco frecuentes: edema periférico.

Raro: hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio.

Raros: agitación, confusión, depresión.

Muy raros: agresión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: mareo, parestesia, somnolencia.

Raro: disgeusia.

Trastornos oculares

Raro: visión borrosa.

Trastornos auditivos y del laberinto

Poco frecuente: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Raro: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuente: boca seca.

Raros: estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: aumento de enzimas hepáticas.

Raro: hepatitis con o sin ictericia.

Muy raros: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática

preexistente.

Trastornos del tejido subcutáneo y piel

Poco frecuentes: dermatitis, prurito, erupción, urticaria.

Raros: alopecia, fotosensibilidad.

Muy raros: eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo

Raros: artralgia, mialgia.

Muy raro: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: nefritis intersticial.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Muy raro: ginecomastia.

Trastornos generales

Raros: malestar, aumento del sudor.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

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

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

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

Presentaciones: Envases conteniendo 1, 2, 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98,



2555



100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para cada concentración, siendo las cinco últimas para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "ESOPRAZOL" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.171

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. N°