



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

**DISPOSICIÓN Nº 6040**

**BUENOS AIRES, 15 OCT 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009154-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones ASTRAZENECA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de los PAISES BAJOS, uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

**DISPOSICIÓN N° 6040**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

8. Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



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

**DISPOSICIÓN N° 6040**

Por ello;

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AXANUM y nombre/s genérico/s ACIDO ACETILSALICILICO + ESOMEPRAZOL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por ASTRAZENECA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,**



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

DISPOSICIÓN Nº **6040**

CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-009154-12-6

DISPOSICIÓN N°:

**6040**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

Inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**6040**

Nombre comercial: AXANUM

Nombre/s genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO + ESOMEPRAZOL.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTRAZENECA AB.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Gartunavagen. SE-151 85, Sodertalje. Suecia. (Acondicionamiento: Mariehemsvagen 8, SE-906 54 Umea, Suecia.)

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: AXANUM.

Clasificación ATC: B01AC56.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCION DE EVENTOS TROMBOTICOS CARDIO Y CEREBROVASCULARES EN PACIENTES QUE REQUIEREN TRATAMIENTO



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

**6040**

CONTINUO CON DOSIS BAJAS DE ACIDOACETILSALICILICO Y QUE NECESITAN PROFILAXIS CONTRA ULCERAS GASTRICAS Y/O DUODENALES ASOCIADAS CON EL ACIDOACETILSALICILICO.

Concentración/es: 81 mg de ACIDO ACETIL SALICILICO, 20 mg de ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ACETIL SALICILICO 81 mg, ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.1 mg, TALCO 17 mg, POLISORBATO 80 0.54 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.8 mg, MONOESTEARATO DE GLICERILO 0.95 mg, HIPROMELOSA 3.3 mg, ESFERAS DE AZUCAR 15 mg, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 0.34 mg, COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1) 19 mg, TRIETILCITRATO 1.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/AL Y FRASCO DE PEAD.

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C;

*Handwritten signature*



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

EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
SUECIA.

País donde se acredita el consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
PAISES BAJOS.

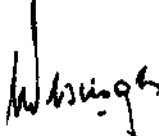
Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTRAZENECA AB.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Gartunavagen. SE-151 85,  
Sodertalje. Suecia. (Acondicionamiento: Mariehemsvagen 8, SE-906 54 Umea,  
Suecia.)

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536,  
HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

**8040**

  
**DR. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**





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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**6040**

*[Firma]*  
Dr. OTTO W. CHSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE RÓTULO

**AXANUM®**  
**ACIDO ACETILSALICILICO - ESOMEPRAZOL**  
Cápsulas

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

Contenido: 10 Cápsulas

**Composición:**

Cada cápsula contiene:

Acido Acetilsalicílico 81 mg; Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidratado) 20 mg. Excipientes: Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo; Talco; Esferas de azúcar; Hidroxipropilcelulosa; Hipromelosa; Trietilcitrate; Estearato de magnesio; Monoestearato de glicerilo; Polisorbato 80; Estearil fumarato de sodio c.s.

**Información sobre el producto:**

Ver Prospecto adjunto

**Modo de conservación:**

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: xxxxxxxx

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

Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Néida De Benedetti - Farmacéutica.

Elaborado por: AstraZeneca AB - SE-151 85 Södertälje - Suecia

**Nota:** Los envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 80 cápsulas llevarán el mismo texto.

**PROYECTO DE RÓTULO**

**AXANUM®  
ACIDO ACETILSALICILICO - ESOMEPRAZOL  
Cápsulas**

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

Contenido: 10 Cápsulas

**Composición:**

Cada cápsula contiene:

Acido Acetilsalicílico 81 mg; Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidratado) 20 mg. Excipientes: Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo; Talco; Esferas de azúcar; Hidroxipropilcelulosa; Hipromelosa; Trietilcitrato; Estearato de magnesio; Monoestearato de glicerilo; Polisorbato 80; Estearil fumarato de sodio c.s.

**Información sobre el producto:**

Ver Prospecto adjunto

**Modo de conservación:**

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: xxxxxxxx

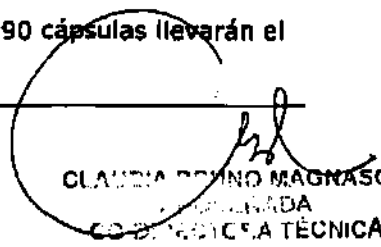
**AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Néilda De Benedetti- Farmacéutica.

Elaborado por: AstraZeneca AB - SE-151 85 Södertälje - Suecia

**Nota:** Los envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas llevarán el mismo texto.

  
CLAUDIA ROMINA MAGNASCO  
COORDINADA  
COORDINADORA TÉCNICA  
EML 87 12251  
AstraZeneca S.A.



**PROYECTO DE RÓTULO**

**AXANUM®  
ACIDO ACETILSALICILICO - ESOMEPRAZOL  
Cápsulas**

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

Contenido: 10 Cápsulas

**Composición:**

Cada cápsula contiene:

Acido Acetilsalicílico 81 mg; Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidratado) 20 mg. Excipientes: Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo; Talco; Esferas de azúcar; Hidroxipropilcelulosa; Hipromelosa; Trietilcitrato; Estearato de magnesio; Monoestearato de glicerilo; Polisorbato 80; Estearil fumarato de sodio c.s.

**Información sobre el producto:**

Ver Prospecto adjunto

**Modo de conservación:**

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: xxxxxxxx

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

Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.

Elaborado por: AstraZeneca AB - SE-151 85 Södertälje - Suecia

**Nota:** Los envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 capsulas llevarán el mismo texto.

**PROYECTO DE PROSPECTO****6040****AXANUM®  
ACIDO ACETILSALICILICO - ESOMEPRAZOL**

Cápsulas

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

**COMPOSICION**

Cada cápsula contiene:

Acido Acetilsalicílico 81,0 mg; Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidratado) 20,0 mg. Excipientes: Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo 19,0 mg; Talco 17,0 mg; Esferas de azúcar 15,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 8,8 mg; Hipromelosa 3,3 mg; Trietilcitrato 1,9 mg; Estearato de magnesio 1,1 mg; Monoestearato de glicerilo 0,95 mg; Polisorbato 80 0,54 mg; Estearil fumarato de sodio 0,34 mg.

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: B01AC56.

Inhibidor de la agregación plaquetaria excluyendo heparina.

**INDICACIONES**

Prevención de eventos trombóticos cardio y cerebrovasculares en pacientes que requieren tratamiento continuo con dosis bajas de ácido acetilsalicílico y que necesitan profilaxis contra las úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con el ácido acetilsalicílico.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS****Propiedades Farmacodinámicas****Ácido acetilsalicílico**

El ácido acetilsalicílico inhibe la formación del eicosanoide tromboxano A2 mediante acetilación covalente e irreversible de una serina cerca del sitio activo de la ciclooxigenasa, la enzima que produce el endoperóxido cíclico precursor de tromboxano A2.

El tromboxano A2 es un inductor de vida corta de la agregación plaquetaria y un potente vasoconstrictor.

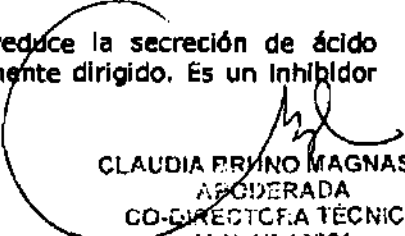
Las plaquetas no pueden sintetizar nueva enzima por lo que el efecto persiste durante toda la vida del trombocito, la cual es de 7- 10 días.

El efecto profiláctico y terapéutico del ácido acetilsalicílico en el tromboembolismo arterial es dependiente de este efecto. La dosis requerida para inhibir la agregación plaquetaria es significativamente menor que el nivel de dosis analgésico o anti-inflamatorio. Para obtener una inhibición continua de la síntesis de tromboxano A2, es adecuada una dosis diaria de 75 mg de ácido acetilsalicílico.

El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de prostaglandinas renales. Este efecto es insignificante en pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia hepática así como afecciones caracterizadas por cambios en los volúmenes plasmáticos, la síntesis inhibida de prostaglandinas puede causar insuficiencia renal aguda, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca.

**Esomeprazol**

El esomeprazol es el isómero-S del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico mediante un mecanismo de acción especialmente dirigido. Es un inhibidor



CLAUDIA BRINO MAGNASCO  
ABOGADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12251  
AstraZeneca S.A.



específico de la bomba de ácido en la célula parietal. Ambos isómeros R y S de omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.

#### *Sitio y mecanismo de acción*

El esomeprazol es una base débil y 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 de ácido e inhibe la secreción de ácido tanto basal como estimulada.

#### *Efecto sobre la secreción de ácido gástrico*

Después de la dosificación oral con esomeprazol 20 mg y 40 mg el inicio del efecto se produce dentro de una hora. Después de la administración repetida de esomeprazol 20 mg una vez al día durante 5 días, la producción máxima media de ácido después de la estimulación con pentagastrina se redujo en un 90% cuando se midió 6-7 horas después de la dosificación en el día 5.

Después de 5 días de administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un promedio de 13 horas y 17 horas por cada período de 24 horas en pacientes sintomáticos con ERGE. La proporción de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico superior a 4 por lo menos 8, 12 y 16 horas fue de 76%, 54% y 24% para 20 mg de esomeprazol. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%.

Utilizando AUC como un parámetro sustituto de la concentración plasmática, se demostró una relación entre la inhibición de la secreción de ácido y la exposición.

#### *Efectos terapéuticos de la inhibición de ácido*

La co-administración de esomeprazol 20 mg o 40 mg con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-325 mg) fue significativamente mejor que el placebo en la prevención de úlceras gástricas y/o duodenales relacionadas con el tratamiento a dosis bajas de ácido acetilsalicílico en pacientes en riesgo (antecedente previo de enfermedad ulcerosa, edad  $\geq$  60 años con antecedentes de enfermedad arterial coronaria o edad  $\geq$  65 años).

#### *Otros efectos relacionados a la inhibición del ácido*

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

Se ha observado un número aumentado de células ECL posiblemente relacionado con los mayores niveles séricos de gastrina, en algunos pacientes durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol.

Durante el tratamiento a largo plazo con productos medicinales antisecretores, se ha informado la aparición de quistes glandulares gástricos a una frecuencia algo aumentada. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la inhibición marcada de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles.

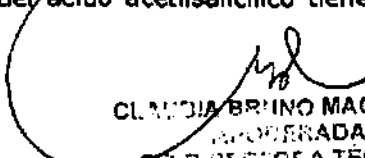
La disminución de la acidez gástrica debida a cualquier causa, incluyendo inhibidores de la bomba de protones, aumenta recuento gástrico de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un riesgo ligeramente aumentado de infecciones gastrointestinales, tales como las infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter*, y posiblemente también *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados.

#### **Propiedades farmacocinética**

##### *Absorción y distribución*

##### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico es absorbido principalmente desde el intestino delgado superior, pero también desde el estómago. La concentración plasmática máxima se alcanza dentro de 40 minutos. El ácido acetilsalicílico se hidroliza con una vida media de 30 minutos a ácido salicílico. La hidrólisis del ácido acetilsalicílico tiene

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
COORDINADORA TÉCNICA  
M.N. Nº 12261  
AstraZeneca S.A.



lugar en plasma, hígado y eritrocitos. La vida media del ácido acetilsalicílico es dependiente de la dosis, pero es generalmente de 2-3 horas a dosis inferiores a 3 g. A dosis terapéuticas, el ácido salicílico está unido a la albúmina en un 80%. El ácido salicílico y sus metabolitos se excretan en la orina.

#### Esomeprazol

El esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con recubrimiento entérico. La conversión *in vivo* al isómero R, es despreciable. La concentración plasmática máxima de esomeprazol se produce aproximadamente 3 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 64% después de una dosis única de 40 mg y aumenta a 89% después de la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y 68%. El volumen de distribución aparente en estado estacionario en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 litros/kg de peso corporal. El esomeprazol está unido a proteínas plasmáticas en un 97%. La ingesta de alimentos retrasa y reduce la absorción del esomeprazol aunque esto no tiene influencia significativa sobre el efecto del esomeprazol sobre la acidez intragástrica.

#### Metabolismo y excreción

El esomeprazol es metabolizado completamente por el sistema del citocromo P450 (CYP). La mayor parte del metabolismo del esomeprazol depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los metabolitos hidroxil y desmetil del esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en plasma.

Los parámetros a continuación reflejan principalmente la farmacocinética en individuos con una enzima CYP2C19 funcional, metabolizadores rápidos.


El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 17 litros/h tras una dosis única y de aproximadamente 9 litros/h tras la administración repetida. La semivida de eliminación en plasma es de aproximadamente 1,3 horas después de la dosificación repetida una vez al día. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo aumenta con la administración repetida de esomeprazol. Este aumento es dependiente de la dosis y da como resultado una relación dosis-AUC no lineal después de la administración repetida. Esta dependencia del tiempo y la dosis es debida a un metabolismo de primer paso y el aclaramiento sistémico disminuidos causados probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona. El esomeprazol se elimina completamente del plasma entre dosis sin tendencia a la acumulación durante la administración una vez al día. Los principales metabolitos del esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción de ácido gástrico. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina; el resto en las heces. Menos del 1% del fármaco original se recupera en la orina.

#### Poblaciones especiales de pacientes

Aproximadamente el 3% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos el metabolismo de esomeprazol probablemente es catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida de 40 mg de esomeprazol una vez al día, el área media bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron en alrededor de un 60%.

Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de **AXANUM®**.

El metabolismo del esomeprazol no está modificado significativamente en pacientes ancianos (71 a 80 años de edad).

  
CLAUDIA FERMINO MAGNASCO  
ANALISTA  
COORDINADORA TÉCNICA  
PUN. Nº 12261  
AstraZeneca S.A.



Después de una dosis única de esomeprazol de 40 mg, el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo es aproximadamente un 30% mayor en mujeres que en hombres. No se observa diferencia de género después de la administración repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de **AXANUM**®.

El metabolismo del esomeprazol en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada puede verse afectado. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con insuficiencia hepática grave, dando como resultado una duplicación del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse una dosis máxima de 20 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave. El esomeprazol o sus metabolitos principales no muestran ninguna tendencia a acumularse con la dosificación una vez al día.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con función renal disminuida. Dado que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, no se espera que el metabolismo de esomeprazol se modifique en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Datos pre-clínicos de seguridad**

##### Ácido acetilsalicílico

Estudios de dosis única han demostrado que la toxicidad oral de AAS es baja. Estudios de toxicidad con dosis repetidas han demostrado que los niveles de hasta 200 mg/kg/día son bien tolerados en ratas; los perros parecen ser más sensibles, probablemente debido a la alta sensibilidad de los perros a los efectos ulcerogénicos de los AINEs. No se hallaron cuestiones de genotoxicidad o clastogenicidad con AAS. Aunque no se han realizado estudios formales de carcinogenicidad se han realizado con AAS, se ha demostrado que no es un promotor de tumores. Los datos de toxicidad reproductiva demuestran que AAS es teratogénico en varios animales de laboratorio. En los animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado dar como resultado un aumento de de la pérdida pre- y post-implantación y la mortalidad embrio-fetal. Además, se han informado incidencias aumentadas de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogenético.

##### Esomeprazol

Los estudios preclínicos puente, no revelan riesgos particulares para los seres humanos en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de carcinogenicidad en ratas con la mezcla racémica han demostrado hiperplasia de células ECL gástricas y tumores carcinoides. Estos efectos gástricos en ratas son el resultado de una hipergastrinemia persistente y pronunciada secundaria a la producción reducida de ácido gástrico y se observan después del tratamiento a largo plazo en ratas con inhibidores de la secreción de ácidos gástricos.

##### Esomeprazol y ácido acetilsalicílico


La administración oral por tres meses de una combinación de esomeprazol y ácido acetilsalicílico en un estudio de toxicidad con dosis repetidas en perros sólo dio como resultado efectos aditivos. No se observaron hallazgos toxicológicos nuevos o inesperados se observaron en este estudio.

#### **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis habitual es de una cápsula una vez al día. La cápsula debe tragarse entera con líquido. No deben masticarse o aplastarse.

##### Insuficiencia renal

Debido al componente ácido acetilsalicílico, **AXANUM**® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver Contraindicaciones) y si están en un

  
CLAUDIA FERRINO MAGNASCO  
REGISTRADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.



tratamiento concomitante con diuréticos, debe considerarse el riesgo de retención de líquidos e insuficiencia de la función renal.

**Insuficiencia hepática**

Debido al componente ácido acetilsalicílico, **AXANUM**® está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática (ver Contraindicaciones) y si se está en un tratamiento concomitante con diuréticos, debe considerarse el riesgo de retención de líquidos e insuficiencia de la función renal.

Edad avanzada (> 65 años)

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

**Población pediátrica**

**AXANUM**® no debe utilizarse en niños menores de 18 años, ya que no hay datos disponibles.

**CONTRAINDICACIONES**

**AXANUM**® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido acetilsalicílico, esomeprazol y benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes.

Debido a las reacciones cruzadas, **AXANUM**® está contraindicado en pacientes que reaccionan con síntomas de asma, rinitis o urticaria ante la administración de ácido acetilsalicílico o fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Debido al componente ácido acetilsalicílico, **AXANUM**® también está contraindicado en pacientes con hemofilia, trombocitopenia, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca grave o insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min).

**AXANUM**® no debe utilizarse concomitantemente con nelfinavir (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

La necesidad de prevención continua de eventos tromboticos cardio y cerebrovasculares debe evaluarse basándose en guías clínicas disponibles y requisitos regulatorios nacionales.

Los factores de riesgo para las úlceras en pacientes que reciben ácido acetilsalicílico en dosis bajas incluyen un antecedente previo de enfermedad por úlcera péptica (incluyendo sus complicaciones), tratamiento concomitante con anticoagulantes, corticosteroides y/o AINEs, edad  $\geq$  60 años con antecedentes de enfermedad arterial coronaria, o edad  $\geq$  65 años, o la presencia de la infección por *Helicobacter pylori*.

**AXANUM**® no está recomendado en situaciones de emergencia cardiovascular.


**Ácido acetilsalicílico**

Se debe tener precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos y aquellos tratados con anticoagulantes. También puede aconsejarse precaución para pacientes que toman ISRS y/o antiplaquetarios adicionales. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, trastornos renales o trastornos hepáticos, especialmente en tratamiento concomitante con diuréticos, debe considerarse el riesgo de retención de líquidos e insuficiencia de la función renal.

También se debe tener cuidado en pacientes con asma conocida, fiebre del heno, y enfermedad crónica de las vías respiratorias y otras alergias conocidas.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico cuando se administra en dosis bajas. Esto puede causar gota aguda en pacientes predispuestos (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se recomienda que los pacientes con antecedente de úlcera gástrica y/o duodenal o complicaciones asociadas a úlcera sean estudiados para detectar *Helicobacter pylori* antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico; si están infectados debe considerarse la terapia de erradicación.

  
CLAUDIA ESTEFANO MAGNASCO  
ABOLICIONADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.





**AXANUM®** no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la paciente requiera tratamiento con esomeprazol/ácido acetilsalicílico (ver Fertilidad).

Los pacientes deben informar a los médicos y dentistas que están tomando **AXANUM®** antes de que se programe cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. Cuando se considera la cirugía electiva, debe revisarse la necesidad del tratamiento con **AXANUM®** y se debe considerar si el tratamiento con el medicamento necesita suspenderse temporalmente. Si los pacientes deben suspender temporalmente la terapia antiplaquetaria **AXANUM®** debe suspenderse al menos 7 días antes de la cirugía.

#### Esomeprazol

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso significativa involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospeche o esté presente úlcera gástrica, debe excluirse la malignidad, dado que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

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

La co-administración de esomeprazol con atazanavir no se recomienda (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 el monitoreo clínico estrecho en combinación con un aumento en la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no deben superarse los 20 mg de esomeprazol.

El esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Cuando se inicia o finaliza el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse la posibilidad de interacciones con medicamentos metabolizados mediante CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, debe evitarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Este medicamento, por lo tanto, no se recomienda para pacientes para quienes está indicada terapia antiplaquetaria dual con clopidogrel.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa, o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, tales como las infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter* (ver Características farmacológicas).

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

#### Ácido acetilsalicílico

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA): Los efectos hiponatremicos y antihipertensivos de los inhibidores de la ECA pueden reducirse por la administración concomitante de ácido acetilsalicílico debido a su efecto indirecto sobre la vía de conversión de renina-angiotensina.

Acetazolamida: El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y acetazolamida puede conducir a concentraciones séricas elevadas de acetazolamida (y toxicidad) debido a competencia en el túbulo renal por la secreción.

Terapia Anticoagulante/Inhibidores de la agregación plaquetaria distintos del ácido acetilsalicílico: Los pacientes con terapia anticoagulante tienen un riesgo mayor de hemorragia debido a interacciones medicamentosas y el efecto sobre las plaquetas. El ácido acetilsalicílico puede desplazar a warfarina de los sitios de unión a

CLAUDIA DOMÍNGUEZ AGUIRRE  
COORDINADORA  
COMISIÓN TÉCNICA  
MEX. 110 12251  
AstraZeneca S.A.



proteínas, conduciendo a una prolongación tanto del tiempo de protrombina como del tiempo de sangrado. La combinación de terapia anticoagulante y ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución debido al riesgo incrementado de sangrado. Existe un riesgo aumentado de sangrado con la combinación de ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiplaquetarios.

**Anticonvulsivantes:** El salicilato puede desplazar a la fenitoína y al ácido valproico unidos a proteínas plasmáticas, conduciendo a la reducción de la concentración total de fenitoína y a un aumento en los niveles séricos de ácido valproico.

**Bloqueantes beta:** Los efectos hipotensores de los bloqueantes beta pueden reducirse con la administración concomitante de ácido acetilsalicílico debido a la inhibición de las prostaglandinas renales, dando lugar a una disminución del flujo sanguíneo renal, y la retención de sal y líquidos.

**Diuréticos:** La eficacia de diuréticos en pacientes con enfermedad renal subyacente o enfermedad cardiovascular puede estar reducida por la administración concomitante de ácido acetilsalicílico debido a la inhibición de las prostaglandinas renales, dando lugar a una disminución del flujo sanguíneo renal, y la retención de sal y líquidos.

**Metotrexato:** El salicilato puede inhibir el aclaramiento renal de metotrexato, conduciendo a toxicidad en la médula ósea, especialmente en los ancianos o en pacientes con insuficiencia renal. La combinación de metotrexato y salicílico debe utilizarse con precaución.

**Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs):** El uso concomitante de ácido acetilsalicílico con AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gástrica y/o duodenal y sangrado o conducir a una disminución de la función renal.

Hay resultados contradictorios de los estudios experimentales donde algunos sugieren una reducción en el efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico con la administración simultánea de ibuprofeno. No hay resultados claros que demuestren una reducción de los efectos cardiovasculares del ácido salicílico por ibuprofeno. La importancia clínica de esta interacción potencial no está establecida.

El uso de corticosteroides también puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado superior gástrico y/o duodenal.

**Hipoglucemiantes orales:** Dosis moderadas de ácido acetilsalicílico pueden aumentar la eficacia de fármacos hipoglucemiantes orales, conduciendo a hipoglucemia.

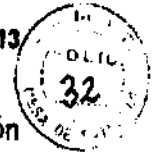
**Agentes uricosúricos (probenecid y sulfínprazona):** Los salicilatos antagonizan la acción uricosúrica de agentes uricosúricos.

#### Esomeprazol

##### *Efectos del esomeprazol sobre la farmacocinética de otros medicamentos*

La acidez intragástrica disminuida durante el tratamiento con esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de medicamentos si el mecanismo de absorción está influenciado por la acidez gástrica. En común con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta un 30% en dos de cada diez sujetos).

Se ha informado que omeprazol interactúa con ciertos inhibidores de la proteasa. La importancia clínica y los mecanismos que subyacen a estas interacciones informadas no son siempre conocidos. El pH gástrico aumentado durante el tratamiento con omeprazol puede modificar la absorción de los inhibidores de la proteasa. Otros mecanismos posibles de interacción son a través de la inhibición de la CYP2C19. Para atazanavir y nelfinavir, se ha reportado disminución de los niveles



séricos cuando se administran junto con omeprazol y la administración concomitante no es recomendable. Para saquinavir (con ritonavir concomitante), se han informado niveles séricos aumentados (80-100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg qd).

El tratamiento con omeprazol no afectó la farmacocinética de darunavir (con ritonavir concomitante), amprenavir (con ritonavir concomitante), amprenavir (con o sin ritonavir) y lopinavir (con ritonavir concomitante).

Debido a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas similares de omeprazol y esomeprazol, la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir, y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada.

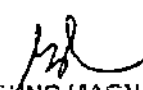
**Clopidogrel**

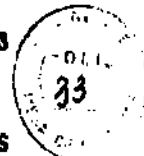
En un estudio de interacción medicamentosa con omeprazol 80 mg, la exposición al metabolito activo de clopidogrel se redujo en un 42-46%. La inhibición media de la agregación plaquetaria disminuyó en un 47% (a las 24 h) y en un 30% (al día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no impidió su interacción, que probablemente es impulsado por el efecto inhibitorio de omeprazol sobre CYP2C19. Se han informado datos inconsistentes sobre las consecuencias clínicas de esta interacción farmacocinética/farmacodinámica en términos de eventos cardiovasculares mayores a partir de estudios observacionales y ensayos clínicos. Debido a las características farmacocinéticas similares de omeprazol y esomeprazol, los resultados de estos estudios también pueden aplicarse a esomeprazol.

**Fármacos metabolizados por CYP2C19**

El esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima implicada en el metabolismo de esomeprazol. Por lo tanto, cuando el esomeprazol se combina con medicamentos metabolizados por CYP2C19 tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., las concentraciones plasmáticas de estos fármacos pueden estar aumentadas y puede ser necesaria una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol dio como resultado una disminución del 45% en el aclaramiento del sustrato de CYP2C19 diazepam. La coadministración de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se introduce o se retira el tratamiento con esomeprazol. Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la  $C_{max}$  y  $AUC_T$  voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina en un estudio clínico demostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, posterior a la comercialización, se informaron algunos casos aislados de aumentos clínicamente relevantes en el RIN durante el tratamiento concomitante. Se recomienda el monitoreo cuando se introduce o se retira el tratamiento concomitante con esomeprazol durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina. En voluntarios sanos, la administración concomitante de esomeprazol 40 mg dio como resultado un incremento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y un 31% de prolongación de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos en el pico de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no estuvo prolongado adicionalmente cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol (ver Advertencias y Precauciones).

  
 CLAUDIA DEJANO MAGNASCO  
 FARMACÓLOGA  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 REG. Nº 42201  
 Amelensca S.A.



Se ha demostrado que el esomeprazol no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina y quinidina.

Los estudios que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante durante los estudios de corto plazo.

*Efectos de otros medicamentos 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), dio como resultado una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede dar lugar a más del doble de la exposición de esomeprazol. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4 voriconazol aumentó el AUC de omeprazol en un 280%. No suele ser necesario un ajuste de la dosis en cualquiera de estas situaciones. Sin embargo, deben considerarse los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado el tratamiento a largo plazo.

**Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

**Embarazo**

No existen datos sobre el uso de **AXANUM®** en mujeres embarazadas.

**AXANUM®** no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con esomeprazol/ácido acetilsalicílico.

**Ácido acetilsalicílico**

Desde principios del sexto mes del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a falla renal con oligo-hidramnios
- La inhibición de la función plaquetaria

a la madre y al feto, al final del embarazo, a:

- posible prolongación que el sangrado tiempo, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas
- inhibición de las contracciones uterinas, en trabajo de parto retrasado o prolongado.

Esto es reversible al suspender el tratamiento.


La ingesta de ácido acetilsalicílico dentro de 5 días antes de la fecha esperada de parto proporciona una mayor tendencia a la hemorragia en la madre y el feto/recién nacido. Durante el tercer trimestre, el ácido acetilsalicílico sólo debe administrarse después de una consideración cuidadosa y en dosis bajas. La dosis de 150 mg/día no debe ser superado (sólo un comprimido por día). El ácido acetilsalicílico no debe administrarse durante los días antes de la fecha probable del parto.

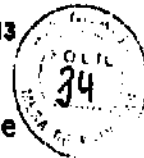
**Esomeprazol**

Para el esomeprazol está disponible una cantidad limitada de datos clínicos sobre embarazos expuestos. Con la mezcla racémica, omeprazol, los datos de un mayor número de embarazos expuestos no indican un efecto teratogénico o fetotóxico. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

**Lactancia**

No se han realizado estudios en mujeres que amamantan con la combinación de esomeprazol y ácido acetilsalicílico.

  
 CLAUDIA PERINO MAGNASCO  
 FARMACÓLOGA  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 S.I. Nº 12261  
 AstraZeneca S.A.



Se sabe que el ácido acetilsalicílico se excreta en cantidades limitadas en la leche materna.

No se sabe si esomeprazol se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios con esomeprazol en mujeres que amamantan.

Debe decidirse si se debe interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con **AXANUM**<sup>®</sup>, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento a la mujer.

**Fertilidad**

Existe alguna evidencia de que los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas pueden producir un deterioro de la fertilidad femenina mediante un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible al suspender el tratamiento.

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

No es probable que **AXANUM**<sup>®</sup> afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen de perfil de seguridad**

El programa clínico en pacientes se llevó a cabo con la combinación libre de AAS en dosis bajas y esomeprazol, donde las dosis de AAS oscilaron desde 75 hasta 325 mg, según la indicación del médico. No se identificaron hallazgos nuevos de seguridad durante la terapia de combinación libre en la población general del estudio (n=2100) en comparación con los perfiles de seguridad bien establecidos de los principios activos Individuales ácido acetilsalicílico y esomeprazol.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento con la combinación libre de dosis bajas de AAS y esomeprazol fueron diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia y náuseas/vómitos. En la mayoría de los casos, los eventos se resolvieron con el tratamiento continuado.

**Cuadro tabulado de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y Clase de Órganos y Sistemas. Las categorías de frecuencia se definen según la convención siguiente:

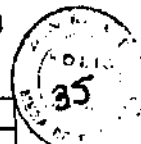
Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); Muy raras ( $< 1/10000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**AXANUM**<sup>®</sup>

Las siguientes reacciones adversas al fármaco han sido reportadas en pacientes tratados con la combinación libre de AAS a dosis bajas (75-325 mg/día) y esomeprazol (20-40 mg/día) durante los ensayos clínicos.

	Frecuente	Poco frecuente	Raras
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			trombocitopenia
Trastornos del sistema Inmune		reacción alérgica	reacciones de hipersensibilidad, por Ej. fiebre, angioedema y reacción/choque anafiláctico
Trastornos del metabolismo y la nutrición		edema periférico, gota, hipoglucemia	
Trastornos psiquiátricos		insomnio	depresión
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareos, parestesia, somnolencia	alteraciones del gusto
Trastornos del oído		vértigo	tinnitus

CLAUDIA DE INO MAGNASCO  
 GERENTE GENERAL  
 COMISIÓN TECNICA  
 SEC. N° 12261  
 AstraZeneca S.A.



<b>y el laberinto</b>			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		rinitis, asma, epistaxis	broncoespasmo
<b>Trastornos gastro-intestinales</b>	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas/vómitos, constipación	boca seca	úlcera gástrica, úlcera duodenal, estomatitis, candidiasis gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		enzimas hepáticas elevadas	hepatitis con o sin ictericia
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		dermatitis, prurito, urticaria, erupción cutánea	
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo</b>			artralgia, mialgia
<b>Trastornos generales y del sitio de administración</b>			malestar

**Ácido acetilsalicílico**

Además han sido reportadas las siguientes reacciones adversas en pacientes que toman ácido acetilsalicílico durante los ensayos clínicos y a través de informes post-comercialización.

*Trastornos de la sangre y el sistema linfático*

Rara: Anemia microcítica

*Trastornos psiquiátricos*

Muy rara: Confusión

*Trastornos gastrointestinales*

Rara: Sangrado de encías, sangrado gastrointestinal grave

*Estudios complementarios*

Frecuente: Prolongación del tiempo de sangrado

*Trastornos renales y urinarios*

Rara: Alteraciones de la función renal

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo*

Muy rara: Eritema multiforme

*Trastornos vasculares*

Poco frecuente: Sangrado espontáneo, reacciones hemorrágicas graves

**Esomeprazol:**

Además, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol con recubrimiento entérico y/o a partir de la experiencia post-comercialización. No se encontró que ninguno esté relacionado con la dosis.

*Trastornos de la sangre y el sistema linfático*

Rara: Leucopenia

Muy rara: Agranulocitosis, pancitopenia

*Trastornos del metabolismo y la nutrición*

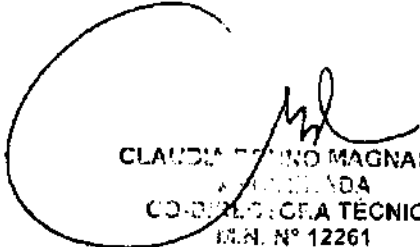
Muy rara: Hipomagnesemia

*Trastornos psiquiátricos*

Raras: Agitación, confusión

Muy rara: Agresión, alucinaciones

*Trastornos oculares*

  
 CLAUDIA FERRINO MAGNASCO  
 FARMACÉUTICA  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 B.O.A. N° 12261  
 AstraZeneca S.A.



Rara: visión borrosa

*Trastornos hepatobiliares*

Muy rara: Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo*

Rara: Fotosensibilidad

Muy rara: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Muy rara: debilidad muscular

*Trastornos renales y urinarios*

Muy rara: Nefritis intersticial

*Trastornos del sistema reproductor y de la mama*

Muy rara: Ginecomastia

*Trastornos generales y del sitio de administración*

Rara: Hiperhidrosis

### **SOBREDOSIS**

#### Ácido acetilsalicílico

La sobredosis de ácido acetilsalicílico puede dar como resultado los siguientes síntomas y signos, los que pueden desarrollarse después de algunas horas:

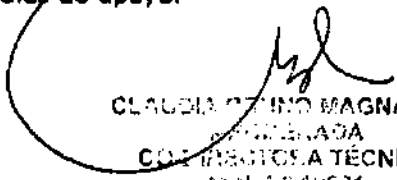
- Mareos, tinnitus, problemas de audición, irritabilidad, ansiedad, alucinaciones, temblores, asterixis, hiperventilación, sed, erupción cutánea, sudoración, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- En casos graves inconsciencia, convulsiones, coma, hipertermia.
- Alcalosis inicialmente respiratoria en adultos.
- Acidosis metabólica en los niños y después de grandes dosis tanto en adultos como en niños.
- Hiperglucemia o hipoglucemia (en niños).
- Deshidratación, deficiencia de potasio, oliguria, fenómenos hemorrágicos, disfunción hepática, pancreatitis, edema pulmonar, insuficiencia rabdomiólisis, insuficiencia renal.

En caso de sobredosis deben aplicarse las siguientes medidas:

- Inducción del vómito o lavado gástrico.
- Administración repetida de carbón activado.
- Laxantes.
- Rehidratación, corrección de la alcalosis metabólica y del desequilibrio de electrolitos.
- Debe administrarse solución de bicarbonato por vía intravenosa, si es posible en cantidad suficiente para mantener una diuresis alcalina para aumentar la eliminación del medicamento.
- Debe administrarse glucosa para controlar la acidosis metabólica.
- Estado de la coagulación deben ser monitoreado y puede ser necesario de transfusión de sangre o de concentrados de plaquetas y plasma fresco y vitamina K.
- Debe realizarse hemodiálisis en casos graves y en pacientes con insuficiencia renal.
- Tratamiento sintomático de la hipertermia, edema pulmonar y cerebral.

#### Esomeprazol

Los síntomas descritos en conexión con una sobredosis intencional de esomeprazol (experiencia limitada de dosis superiores a 240 mg/día) son transitorios. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol fueron bien toleradas. No se conoce antídoto específico. El esomeprazol se une a proteínas ampliamente y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y deben utilizarse medidas generales de apoyo.

  
CLAUDIA CRISTINA MAGNASCO  
INGENIERA  
COMERCIAL TÉCNICA  
MPL N° 11261  
AstraZeneca S.A.



Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:  
*Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247*  
*Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.*

**MODO DE CONSERVACION**

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

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° xxxxxxx

**AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247


Directora Técnica: Néilda De Benedetti- Farmacéutica.

Elaborado en: AstraZeneca AB - SE-151 85 Södertälje - Suecia

**AXANUM®** es marca registrada del grupo de compañías de AstraZeneca.

Fecha de revisión: Mayo 2012 (Suecia CPP 2145/11:423/2011)

Disposición ANMAT N°.....

  
CLAUDE GENIO MAGNASCO  
FARMACÉUTICA  
COORDINADORA TÉCNICA  
REF. N° 12261  
AstraZeneca S.A.





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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-009154-12-6

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 6040, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por ASTRAZENECA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AXANUM

Nombre/s genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO + ESOMEPRAZOL.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTRAZENECA AB.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Gartunavagen. SE-151 85, Sodertälje. Suecia. (Acondicionamiento: Mariehemsvagen 8, SE-906 54 Umea, Suecia.)

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS.



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

Nombre Comercial: AXANUM.

Clasificación ATC: B01AC56.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE EVENTOS TROMBÓTICOS CARDIO Y CEREBROVASCULARES EN PACIENTES QUE REQUIEREN TRATAMIENTO CONTINUO CON DOSIS BAJAS DE ACIDOACETILSALICILICO Y QUE NECESITAN PROFILAXIS CONTRA ULCERAS GÁSTRICAS Y/O DUODENALES ASOCIADAS CON EL ACIDOACETILSALICILICO.

Concentración/es: 81 mg de ACIDO ACETIL SALICILICO, 20 mg de ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

§ Genérico/s: ACIDO ACETIL SALICILICO 81 mg, ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO) 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.1 mg, TALCO 17 mg, POLISORBATO 80 0.54 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.8 mg, MONOESTEARATO DE GLICÉRILO 0.95 mg, HIPROMELOSA 3.3 mg, ESFERAS DE AZUCAR 15 mg, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 0.34 mg, COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1) 19 mg, TRIETILCITRATO 1.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/AL Y FRASCO DE PEAD.

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas.

∩



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

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C;  
EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
SUECIA.

País donde se acredita el consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
PAISES BAJOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTRAZENECA AB.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Gartunavagen. SE-151 85,  
Sodertalje. Suecia. (Acondicionamiento: Mariehemsvagen 8, SE-906 54 Umea,  
Suecia.)

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536,  
HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a ASTRAZENECA S.A. el Certificado N° **56894**, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **15 OCT 2012** de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en  
el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**6040**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.