

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Esomeprazol Azevedos 40 mg Pó para solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de esomeprazol (na forma de sal sódico).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém menos de 1mmol de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão.

Pó liofilizado branco ou quase branco, de aspetto poroso e uniforme.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Esomeprazol Azevedos para solução injetável e para perfusão é indicado em adultos para:

- Tratamento antissecrator gástrico quando a utilização da via oral não é possível, em situações como:
 - doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) em doentes com esofagite e/ou com sintomas graves de refluxo.
 - cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapêutica com AINEs.
 - prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapêutica com AINEs nos doentes em risco.
- Prevenção da recidiva hemorrágica após a terapêutica endoscópica de úlceras gástricas ou duodenais agudas hemorrágicas.

Esomeprazol Azevedos para solução injetável e para perfusão é indicado para crianças e adolescentes com 1 - 18 anos de idade para:

- tratamento antissecrator gástrico quando a via oral não é possível, tal como:
 - doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) em doentes com esofagite de refluxo erosiva e/ou sintomas graves de refluxo.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Tratamento antissecrator gástrico quando a via oral não é possível

Os doentes que não podem tomar medicação oral, podem ser tratados com 20-40 mg por dia por via parentérica. Os doentes com esofagite de refluxo devem ser tratados com 40 mg administrados uma vez por dia. No tratamento sintomático da doença de refluxo os doentes devem ser tratados com 20 mg administrados uma vez por dia.

Na cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapêutica com AINEs, a dose usual é 20 mg, uma vez por dia.

Na prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapêutica com AINEs, os doentes em risco devem ser tratados com 20 mg, uma vez por dia.

Geralmente a duração do tratamento intravenoso é curta e deve-se efetuar a transferência para o tratamento para via oral logo que possível.

Prevenção da recidiva hemorrágica de úlceras gástricas e duodenais

Após terapêutica endoscópica de úlceras gástricas ou duodenais agudas hemorrágicas, deverá ser administrado 80 mg como perfusão em bólus durante 30 minutos, seguido de perfusão intravenosa contínua de 8 mg/h administrada durante 3 dias (72 horas).

O período de tratamento por via intravenosa deverá ser seguido por uma terapêutica oral de supressão de ácido.

Modo de administração

Para a preparação da solução reconstituída, ver secção 6.6.

Solução injetável

Dose de 40 mg

5 ml da solução reconstituída (8 mg/ml) deve ser administrada sob a forma de uma injeção intravenosa durante um período mínimo de 3 minutos.

Dose de 20 mg

2,5 ml ou metade da solução reconstituída (8 mg/ml) deve ser administrada sob a forma de uma injeção intravenosa durante um período de pelo menos 3 minutos. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Solução para perfusão

Dose de 40 mg

A solução reconstituída deve ser administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa durante um período de 10 a 30 minutos.

Dose de 20 mg

Metade da solução reconstituída deve ser administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa durante um período de 10 a 30 minutos. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Dose em bólus de 80 mg

A solução reconstituída deve ser administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa contínua durante um período de 30 minutos.

Dose de 8 mg/h

A solução reconstituída deve ser administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa contínua durante um período de 71,5 horas (taxa de perfusão calculada de 8 mg/h. Ver secção 6.3 para prazo de validade após reconstituição da solução).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário efetuar um ajuste posológico em doentes com compromisso da função renal. Considerando a experiência limitada existente em doentes com insuficiência renal grave, é necessário tratar estes doentes com precaução (Ver secção 5.2).

Compromisso hepático

DRGE: Não é necessário efetuar um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso hepático grave, a dose diária máxima de 20 mg de Esomeprazol Azevedos não deve ser excedida. (ver secção 5.2).

Úlceras hemorrágicas: Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso hepático grave, após uma dose inicial de 80 mg em bólus com Esomeprazol Azevedos para perfusão, poderá ser suficiente uma dose de perfusão intravenosa contínua de 4 mg/h durante 71,5 horas (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário efetuar ajuste posológico no idoso.

População pediátrica

Posologia

Crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 1-18 anos

Tratamento antissecrator gástrico quando a via oral não é possível

Os doentes que não podem tomar medicação oral, podem ser tratados por via parentérica uma vez por dia, como parte de um período de tratamento completo para a DRGE (ver doses na tabela abaixo).

Geralmente a duração do tratamento por via intravenosa deve ser curta e deve efetuar-se a transferência para o tratamento por via oral, logo que possível.

Doses recomendadas de esomeprazol por via intravenosa

Grupo etário	Tratamento da esofagite de refluxo erosiva	Tratamento sintomático da DRGE
1-11 anos	Peso <20 kg: 10 mg uma vez por dia Peso ≥20 kg: 10 mg ou 20 mg uma vez por dia	10 mg uma vez por dia
12-18 anos	40 mg uma vez por dia	20 mg uma vez por dia

Modo de administração

Para a preparação da solução reconstituída, ver secção 6.6.

Solução injetável

Dose de 40 mg

5 ml da solução reconstituída (8 mg/ml) deve ser administrada sob a forma de uma injeção por via intravenosa durante um período mínimo de 3 minutos.

Dose de 20 mg

2,5 ml ou metade da solução reconstituída (8 mg/ml) deve ser administrada sob a forma de uma injeção por via intravenosa durante um período mínimo de 3 minutos. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Dose de 10 mg

1,25 ml da solução reconstituída (8 mg/ml) deve ser administrada sob a forma de uma injeção por via intravenosa durante um período mínimo de 3 minutos. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Solução para perfusão

Dose de 40 mg

A solução reconstituída deve ser administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa durante um período de 10 a 30 minutos.

Dose de 20 mg

Metade da solução reconstituída deve ser administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa durante um período de 10 a 30 minutos. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Dose de 10 mg

Um quarto da solução reconstituída deve ser administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa durante um período de 10 a 30 minutos. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a benzimidazois substituídos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Esomeprazol não deverá ser utilizado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (p.ex., perda ponderal significativa e não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematemese ou melena) e em caso de úlcera gástrica suspeita ou confirmada, deve excluir-se a presença de neoplasias malignas, uma vez que o tratamento com Esomeprazol Azevedos pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

Infeções gastrointestinais

O tratamento com inibidores da bomba de protões pode levar a um ligeiro aumento do risco de infeções gastrointestinais, tais como as por *Salmonella* e *Campylobacter* (ver secção 5.1).

Absorção da vitamina B12

Esomeprazol como todos os medicamentos anti-ácidos, pode reduzir a absorção da vitamina B12 (cianocobalamina) devido a hipo- ou acloridria. Isto deverá ser tido em consideração em doentes com reduzidas reservas corporais ou fatores de risco para a absorção reduzida da vitamina B12 em terapêutica de longa duração.

Hipomagnesemia

Têm sido notificados casos de hipomagnesemia grave em doentes tratados com inibidores da bomba de protões (IBP), como o esomeprazol durante pelo menos três meses e, na maioria dos casos, durante um ano de tratamento. Podem ocorrer manifestações graves de hipomagnesemia como fadiga, tetania, síndrome confusional, convulsões, tonturas e arritmia ventricular, que podem começar de forma insidiosa e, como tal, não serem identificadas. Na maioria dos doentes afetados, a hipomagnesemia melhorou após a reposição de magnésio e descontinuação do inibidor da bomba de protões.

Nos doentes em que se preveja uma utilização prolongada de IBP ou que tomem IBP com digoxina ou com medicamentos que possam causar hipomagnesemia (p.ex. diuréticos), os profissionais de saúde devem considerar a monitorização dos níveis de magnésio antes do início do tratamento com IBP e periodicamente durante o mesmo.

Risco de fratura

Os inibidores da bomba de protões, especialmente quando utilizados em doses elevadas e durante um período prolongado (> 1 ano), podem aumentar moderadamente o risco de fraturas da anca, punho e coluna vertebral, predominantemente em idosos ou quando existem concomitantemente outros fatores de risco reconhecidos. Estudos observacionais sugerem que os inibidores da bomba de protões poderão aumentar o risco global de fratura em 10-40%. Parte deste aumento poderá dever-se a outros fatores de risco. Os doentes com risco de osteoporose devem receber cuidados de acordo com as orientações clínicas em vigor e devem ter aportes adequados de vitamina D e cálcio.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)

Os inibidores da bomba de protões são associados a casos muito pouco frequentes de LECS. Se ocorrerem lesões, designadamente em áreas da pele expostas ao sol, e quando acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar imediatamente ajuda médica e o profissional de saúde deve considerar a interrupção do tratamento com Esomeprazol Azevedos. A ocorrência de LECS após o tratamento prévio com um inibidor da bomba de protões pode aumentar o risco de LECS com outros inibidores da bomba de protões.

Reações adversas cutâneas graves (RACG)

Reações adversas cutâneas graves (RACG), como eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem representar perigo de vida ou ser fatais, foram notificadas muito raramente em associação ao tratamento com esomeprazol.

Os doentes devem ser aconselhados acerca dos sinais e sintomas das reações cutâneas graves EM/SJS/NET/DRESS e devem procurar aconselhamento médico imediatamente junto do seu médico se observarem quaisquer sinais ou sintomas indicativos. O esomeprazol deve ser descontinuado imediatamente após o aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves e devem ser prestados cuidados médicos adicionais/acompanhamento próximo, conforme necessário. A reintrodução do medicamento não deve ser realizada em doentes com EM/SJS/NET/DRESS.

Associação com outros medicamentos

A administração concomitante de esomeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de protões for considerada como inevitável, recomenda-se uma monitorização clínica rigorosa em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; a dose de esomeprazol 20 mg não deve ser excedida.

O esomeprazol é um inibidor do CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com esomeprazol, o potencial de interações com medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 deve ser considerado. Observa-se uma interação entre o clopidogrel e o esomeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução, o uso concomitante de esomeprazol e clopidogrel deverá ser evitado.

Interferência com testes laboratoriais

Um nível aumentado de Cromogranina A (CgA) pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com Esomeprazol Azevedos deve ser interrompido durante pelo menos 5 dias antes das medições de CgA (ver secção 5.1). Se os níveis de CgA e gastrina não tiverem regressado ao intervalo de referência após a medição inicial, as medições devem ser repetidas 14 dias após a cessação do tratamento com o inibidor da bomba de protões.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de esomeprazol sobre a farmacocinética de outros medicamentos

Inibidores da protease

Tem sido notificado que omeprazol interage com alguns inibidores da protease. A importância clínica e os mecanismos por detrás destas interações notificadas nem sempre são conhecidos. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção dos inibidores da protease. Outros possíveis mecanismos de interação são via inibição do CYP2C19.

Para atazanavir e nelfinavir, foram notificados casos de diminuição dos níveis séricos, quando administrados com omeprazol, não sendo recomendada a administração concomitante. A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg em voluntários saudáveis resultou numa redução substancial da exposição ao atazanavir (diminuição de aproximadamente 75% na AUC, Cmax e Cmin). O aumento da dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A administração concomitante de omeprazol (20 mg/dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg em voluntários saudáveis resultou numa redução de cerca de 30% na exposição ao atazanavir, em comparação com a exposição observada com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/dia sem omeprazol 20 mg/dia. A administração concomitante de omeprazol (40 mg/dia) reduziu a média da AUC, Cmax e Cmin de nelfinavir em 36-39% e reduziu a média da AUC, Cmax e Cmin do metabolito farmacologicamente ativo M8 em 75-92%. Devido aos efeitos semelhantes farmacodinâmicos e das propriedades farmacocinéticas do omeprazol e esomeprazol, a administração concomitante com esomeprazol e atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4), e a administração concomitante de esomeprazol e nelfinavir é contraindicada (ver secção 4.3).

Para saquinavir (concomitante com ritonavir), foram notificados durante o tratamento concomitante de omeprazol (40 mg/dia), aumentos dos níveis séricos (80-100%). O

tratamento com omeprazol 20 mg/dia não teve qualquer efeito sobre a exposição de darunavir (concomitante com ritonavir) e amprenavir (concomitante com ritonavir). O tratamento com esomeprazol 20 mg/dia não teve qualquer efeito sobre a exposição de amprenavir (com e sem ritonavir concomitante). O tratamento com omeprazol 40 mg/dia não teve qualquer efeito sobre a exposição de lopinavir (concomitante com ritonavir).

Metotrexato

Tem sido notificado um aumento dos níveis de metotrexato em alguns doentes, quando administrado com inibidores da bomba de protões (IBPs). Na administração de doses elevadas de metotrexato, uma interrupção temporária de esomeprazol pode ter de ser considerada.

Tacrolimus

Foi notificado que a administração concomitante de esomeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efetuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus bem com da função renal (depuração da creatina) e, se necessário, ajustar a dose de tacrolimus.

Medicamentos com absorção dependente do pH

A supressão ácida gástrica durante o tratamento com esomeprazol e outros IBPs poderá diminuir ou aumentar a absorção de medicamentos com uma absorção dependente do pH. Como com outros medicamentos que diminuem a acidez intragástrica, a absorção de medicamentos como cetoconazol, itraconazol e erlotinib pode diminuir e a absorção de digoxina pode aumentar durante o tratamento com esomeprazol. O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg diários) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10% (até 30% em dois de dez indivíduos). A toxicidade da digoxina tem sido raramente notificada. No entanto, recomenda-se precaução quando o esomeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve então ser reforçada.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C19

O esomeprazol inibe o CYP2C19, a principal enzima metabolizadora do esomeprazol. Assim, quando o esomeprazol é associado a medicamentos metabolizados pelo CYP2C19, como o diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., poderá verificar-se um aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, e ser necessária uma redução da dose. Não foram efetuados estudos de interação in vivo com a dose mais elevada do regime intravenoso (80 mg+8 mg/h). O efeito do esomeprazol nos medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 pode estar mais pronunciada durante este regime, e os doentes devem ser rigorosamente monitorizados no que respeita a efeitos adversos, durante o período de tratamento intravenoso de 3 dias.

Diazepam

A administração concomitante por via oral de 30 mg de esomeprazol resultou numa redução de 45% da depuração de diazepam, substrato do CYP2C19.

Fenitoína

A administração concomitante por via oral de 40 mg de esomeprazol e fenitoína resultou num aumento de 13% do valor dos níveis plasmáticos de fenitoína em doentes epiléticos. Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína ao instituir ou suspender o tratamento com esomeprazol.

Voriconazol

O omeprazol (40 mg uma vez por dia) resultou num aumento na Cmax e AUCt em 15% e 41%, respetivamente, de voriconazol (um substrato do CYP2C19).

Cilostazol

O omeprazol, assim como o esomeprazol atuam como inibidores do CYP2C19. Omeprazol, administrado em doses de 40 mg em sujeitos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a Cmax e a AUC do cilostazol em 18% e 26% respetivamente, e um dos seus metabolitos ativos em 29% e 69% respetivamente.

Cisaprida

Em voluntários saudáveis, a administração concomitante por via oral de 40 mg de esomeprazol e cisaprida resultou num aumento de 32% da área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) e num prolongamento de 31% do tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$), mas não aumentou significativamente o pico dos níveis plasmáticos de cisaprida. O ligeiro prolongamento do intervalo QTc, observado após administração de cisaprida isoladamente, não foi mais prolongado quando foi administrada cisaprida em associação com esomeprazol.

Varfarina

A administração concomitante por via oral de 40 mg de esomeprazol em doentes tratados com varfarina, num ensaio clínico, mostrou que os tempos de coagulação estavam dentro dos limites aceitáveis. Contudo, no período de pós-comercialização, foram notificados alguns casos isolados de elevação do INR com significado clínico durante o tratamento concomitante. Recomenda-se a monitorização no início e no final do tratamento concomitante de esomeprazol durante o tratamento com varfarina ou outros derivados cumarínicos.

Clopidogrel

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis demonstraram uma interação farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD) entre o clopidogrel (dose carga de 300 mg/75 mg de dose de manutenção diária) e o esomeprazol (40 mg por via oral/dia) dando origem a uma diminuição da exposição ao metabolito ativo do clopidogrel, em média, de 40% e resultando numa redução da inibição máxima (induzida pelo ADP) da agregação plaquetária numa média de 14%.

Quando se administrou clopidogrel com uma associação de dose fixa de esomeprazol 20 mg + AAS 81 mg comparativamente com o clopidogrel isoladamente, num estudo em indivíduos saudáveis, verificou-se uma diminuição da exposição em quase 40% do metabolito ativo do clopidogrel. Contudo, os níveis máximos da inibição (induzida pelo ADP) da agregação plaquetária nestes indivíduos foram os mesmos em ambos os grupos, clopidogrel e clopidogrel + combinação (esomeprazol + AAS).

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas da interação PK/PD do esomeprazol em termos de acontecimentos cardiovasculares major foram notificados quer em estudos observacionais, quer em clínicos. Como precaução, o uso concomitante de clopidogrel deve ser evitado.

Medicamentos investigados sem interação clínica relevante

Amoxicilina ou quinidina

Foi demonstrado que o esomeprazol não exerce efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da amoxicilina ou quinidina.

Naproxeno ou rofecoxib

Os estudos que investigaram a administração concomitante de esomeprazol tanto com naproxeno como com rofecoxib não identificaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes durante estudos de curta duração.

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inibem o CYP2C19 e/ou o CYP3A4

O esomeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4. A administração concomitante por via oral de esomeprazol com um inibidor do CYP3A4, claritromicina (500 mg, 2xdia), resultou numa duplicação da exposição (AUC) ao esomeprazol. A administração concomitante de esomeprazol e um inibidor combinado do CYP2C19 e CYP3A4, pode resultar em mais do que uma duplicação da exposição ao esomeprazol. O voriconazol, inibidor do CYP2C19 e CYP3A4, aumentou a AU_{Ct} de omeprazol em 280%. Um ajuste posológico de esomeprazol não é normalmente necessário em nenhuma destas situações. Contudo, deverá ser considerado um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático grave e no caso de indicação para tratamento prolongado.

Medicamentos que induzem o CYP2C19 e/ou o CYP3A4

Os medicamentos conhecidos por induzir o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como a rifampicina e Hipericão) podem levar à redução dos níveis séricos de esomeprazol, através do aumento do metabolismo de esomeprazol.

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados clínicos sobre as gravidezes expostas a Esomeprazol Azevedos são insuficientes. Os dados de um maior número de gravidezes expostas à mistura racémica de omeprazol obtidos de estudos epidemiológicos não revelaram malformações ou efeitos fetotóxicos. Os estudos em animais com esomeprazol não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita o desenvolvimento embrionário/fetal. Os estudos em animais efetuados com a mistura racémica não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, parto ou desenvolvimento pós-natal. Recomenda-se precaução ao prescrever Esomeprazol Azevedos a mulheres grávidas.

Uma quantidade moderada de dados relativos a mulheres grávidas (entre 300-1000 resultados de gravidez) indica não haver malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas ao esomeprazol.

Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o esomeprazol é excretado no leite materno humano, não existe informação suficiente sobre os efeitos de esomeprazol em recém-nascidos/crianças. Esomeprazol não deve ser utilizado durante o período de aleitamento.

Fertilidade

Estudos em animais com a mistura racémica de omeprazol, por administração oral, não indicam efeitos no que diz respeito à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Esomeprazol tem pouca influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Reações adversas tais como tonturas (pouco frequente) e visão turva (pouco frequente) têm sido notificadas (ver secção 4.8). Caso os doentes sejam afetados não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Cefaleias, dor abdominal, diarreia e náuseas estão entre as reações adversas que foram mais frequentemente notificadas em ensaios clínicos (e também da utilização pós-comercialização). Adicionalmente, o perfil de segurança é idêntico para diferentes formulações, indicações de tratamento, grupos etários e populações de doentes. Não foram identificadas reações adversas relacionadas com a dose.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas ou alvo de suspeitas no programa de ensaios clínicos com esomeprazol administrado oralmente ou por via intravenosa e, durante a pós-comercialização, quando foi administrado por via oral. As reações estão classificadas segundo a frequência: muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muito raros $< 1/10.000$; desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Leucopenia, trombocitopenia
	Muito raros	Agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações de hipersensibilidade, p.ex. febre, angioedema e reação anafilática/choque
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Edema periférico
	Raros	Hiponatremia
	Desconhecido	Hipomagnesemia (ver secção 4.4); hipomagnesemia grave pode estar correlacionada com hipocalcemia. Hipomagnesemia pode também estar associada com hipocaliemia.
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
	Raros	Agitação, confusão, depressão
	Muito raros	Agressividade, alucinações

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas, parestesia, sonolência
	Raros	Alteração do paladar
Afeções oculares	Raros	Visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigem
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raros	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vómitos, pólipos de glândulas fúndicas (benignos)
	Pouco frequentes	Xerostomia
	Raros	Estomatite, candidíase gastrointestinal
	Desconhecido	Colite microscópica
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Aumento das enzimas hepáticas
	Raros	Hepatite com ou sem icterícia
	Muito raros	Insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Reações no local de administração*
	Pouco frequentes	Dermatite, prurido, erupção cutânea, urticária
	Raros	Alopecia, fotossensibilidade
	Muito raros	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
	Desconhecido	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) (ver secção 4.4)
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Fratura da anca, punho ou coluna vertebral (ver secção 4.4)
	Raros	Artralgia, mialgia
	Muito raros	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Nefrite intersticial, em alguns doentes a insuficiência renal foi notificada concomitantemente
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito raros	Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raros	Mal-estar geral, sudorese excessiva (hiperidose)

* As reações no local de administração foram observadas maioritariamente num estudo de exposição a doses elevadas durante 3 dias (72 horas) (ver secção 5.3).

Casos isolados de insuficiência visual irreversível foram notificados em doentes em estado crítico, medicados com omeprazol (o racemato) por injeção endovenosa, especialmente, com doses altas, mas não foi estabelecida uma relação causal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

População pediátrica

Foi realizado um estudo aberto, aleatorizado, multinacional, para avaliar a farmacocinética de doses repetidas de esomeprazol por via intravenosa, uma vez por dia, durante 4 dias, em doentes pediátricos com idades compreendidas entre 0-18 anos (ver secção 5.2). Para avaliação de segurança foram incluídos um total de 57 doentes (8 crianças no grupo etário de 1 a 5 anos). Os resultados de segurança são consistentes com o perfil de segurança conhecido de esomeprazol, e não foram identificados novos sinais de segurança.

4.9 Sobredosagem

Até à data, a experiência com sobredosagem intencional é muito limitada. Os sintomas descritos relacionados com uma dose oral de 280 mg foram sintomas gastrointestinais e fraqueza. Não se verificaram casos com doses orais únicas de 80 mg de esomeprazol nem com doses intravenosas de 308 mg de esomeprazol durante 24 horas. Não se conhece qualquer antídoto específico. O esomeprazol apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas, pelo que não é facilmente dialisável. À semelhança do que se verifica em qualquer caso de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e devem ser utilizadas medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3 Aparelho digestivo. Antiácidos e antiulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de protões
Código ATC: A02B C05

O esomeprazol é o S-isómero do omeprazol, e reduz a secreção ácida gástrica através de um mecanismo de ação altamente direcionado. É um inibidor específico da bomba de protões da célula parietal. Ambos R-isómero e S-isómero do omeprazol apresentam uma atividade farmacodinâmica semelhante.

Mecanismo de ação

O esomeprazol é uma base fraca, concentrando-se e convertendo-se na sua forma ativa em meio altamente ácido dos canalículos secretores da célula parietal, onde inibe a enzima H⁺K⁺-ATPase - a bomba ácida e inibe a secreção ácida, tanto basal como estimulada.

Efeitos farmacodinâmicos

Após 5 dias de administração oral de 20 mg e 40 mg de esomeprazol em doentes com DRGE sintomática, o pH intragástrico manteve-se acima de 4 durante um período médio de 13 horas e 17 horas, respetivamente, no registo de 24 horas.

O efeito é semelhante independentemente de esomeprazol ser administrado por via oral ou intravenosa.

Utilizando a AUC como parâmetro substituto da concentração plasmática, foi demonstrada uma relação entre a inibição da secreção ácida e a exposição após a administração oral de esomeprazol.

Durante a administração intravenosa de 80 mg de esomeprazol como perfusão em bólus durante 30 minutos, seguida por uma perfusão intravenosa contínua de 8 mg/h durante 23,5 horas, o pH intragástrico manteve-se acima de 4, e o pH acima de 6 durante um período médio de 21 horas e, 11-13 horas, respetivamente, durante 24 horas em indivíduos saudáveis.

A cura da esofagite de refluxo com esomeprazol 40 mg ocorre em aproximadamente 78% dos doentes após 4 semanas, e em 93% dos doentes após 8 semanas de tratamento oral.

Num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, doentes com úlcera péptica hemorrágica confirmada endoscopicamente, caracterizados como Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb, (9%, 43%, 38% e 10% respetivamente) foram aleatorizados para receberem esomeprazol solução para perfusão (n=375) ou placebo (n=389). Após hemostase endoscópica, os doentes receberam ou 80 mg de esomeprazol como perfusão intravenosa durante 30 minutos, seguido de uma perfusão contínua de 8 mg por hora ou placebo durante 72 horas. Após o período inicial de 72 horas, todos os doentes receberam em modo aberto (open-label) esomeprazol por via oral 40 mg durante 27 dias para supressão do ácido. A ocorrência de recidiva hemorrágica nos primeiros 3 dias foi de 5,9% no grupo tratado com esomeprazol comparativamente a 10,3% para o grupo placebo. Após o dia 30 de tratamento, a ocorrência de recidivas hemorrágicas no grupo tratado com esomeprazol versus o grupo tratado com placebo foi de 7,7% versus 13,6%.

Durante o tratamento com medicamentos antissecradores, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida. Além disso, a CgA aumenta devido à redução da acidez gástrica. O nível aumentado de CgA pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos.

Os dados disponíveis publicados sugerem que os inibidores da bomba de protões (IBP) devem ser descontinuados entre 5 dias e 2 semanas antes das medições de CgA. Isto destina-se a permitir que os níveis de CgA que possam estar falsamente aumentados na sequência do tratamento com IBP regressem ao intervalo de referência.

Um aumento no número de células enterocromafins (ECL), possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, foi observado em crianças e adultos

durante o tratamento a longo prazo com esomeprazol. Consideraram-se os resultados como não tendo relevância clínica.

No decurso do tratamento oral de longa duração com medicamentos antissecradores, foi notificado um ligeiro aumento da frequência de quistos glandulares gástricos. Estas alterações são uma consequência fisiológica da marcada inibição da secreção ácida, são de caráter benigno e parecem ser reversíveis.

A diminuição da acidez gástrica por quaisquer meios, incluindo os inibidores da bomba de protões, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com inibidores da bomba de protões pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infecções gastrointestinais, tais como as por *Salmonella* e *Campylobacter* e, em doentes hospitalizados, também possivelmente por *Clostridium difficile*.

População pediátrica

Num estudo controlado com placebo (98 doentes com idades compreendidas entre 1-11 meses) avaliaram-se a eficácia e a segurança em doentes com sinais e sintomas de DRGE. Foi administrado esomeprazol 1 mg/kg uma vez por dia durante 2 semanas (fase aberta) e 80 doentes foram incluídos para um tratamento adicional de 4 semanas (dupla ocultação, fase tratamento-descontinuação). Não existiu diferença significativa entre esomeprazol e placebo para o objetivo primário do tempo até à descontinuação devido ao agravamento de sintomas.

Num estudo controlado com placebo (52 doentes com idade inferior a 1 mês) avaliaram-se a eficácia e a segurança em doentes com sintomas de DRGE. Foi administrado, por via oral, esomeprazol 0,5 mg/kg uma vez por dia durante o mínimo de 10 dias. Não existiu diferença significativa entre esomeprazol e placebo no objetivo primário, variação do número de ocorrências de sintomas de DRGE, desde o início do estudo.

Além disso, resultados de estudos pediátricos demonstraram que 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg de esomeprazol em crianças com idade inferior a 1 mês ou entre 1 a 11 meses, respetivamente, reduziram a percentagem média de tempo com pH intraesofágico <4.

O perfil de segurança aparentou ser similar ao observado em adultos.

Num estudo com doentes pediátricos com DRGE (<1 até 17 anos de idade) a receberem tratamento de longa duração com IBPs, 61% das crianças desenvolveram em graus menores hiperplasia de célula enterocromafim (ECL) sem significância clínica conhecida e sem o desenvolvimento de gastrite atrófica ou de tumores carcinoides.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado estacionário, em indivíduos saudáveis, é aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. O esomeprazol apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 97%.

Biotransformação

O esomeprazol é completamente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A maior parte do metabolismo do esomeprazol é dependente do CYP2C19 polimórfico, responsável pela formação dos metabolitos hidroxi- e desmetil de esomeprazol. A

parte restante depende de outra isoforma específica, o CYP3A4, responsável pela formação da sulfona de esomeprazol, o principal metabolito no plasma.

Eliminação

Os parâmetros abaixo mencionados refletem, principalmente, a farmacocinética em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional, ou seja, metabolizadores extensos.

A depuração plasmática total é de aproximadamente 17 l/h após uma dose única e de aproximadamente 9 l/h após administrações repetidas. A semivida de eliminação plasmática é de aproximadamente 1,3 horas após administrações repetidas, uma vez por dia. O esomeprazol é completamente eliminado do plasma entre as doses, não se verificando tendência para acumulação durante a administração de uma dose diária.

Os principais metabolitos do esomeprazol não exercem qualquer efeito sobre a secreção ácida gástrica. Quase 80% de uma dose oral de esomeprazol é excretada na urina sob a forma de metabolitos, sendo os restantes excretados nas fezes. Menos de 1% do medicamento original é detetado na urina.

Linearidade/não-linearidade

A exposição total (AUC) aumenta com as administrações repetidas de esomeprazol. Este aumento é dependente da dose e resulta numa relação não linear dose-AUC após administrações repetidas. Esta dependência do tempo e da dose deve-se a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e depuração sistémica, provavelmente causada por uma inibição da enzima CYP2C19 pelo esomeprazol e/ou o seu metabolito sulfona.

Após doses repetidas de 40 mg administradas sob a forma de injeções intravenosas, a concentração plasmática máxima média é de aproximadamente 13,6 µmol/l. A concentração plasmática máxima média das doses orais correspondentes é de aproximadamente 4,6 µmol/l. Pode ser observado um aumento menor (cerca de 30%) na exposição total após a administração intravenosa, em comparação com a administração oral. Existe um aumento dose-linear na exposição total após administração intravenosa de esomeprazol como uma perfusão de 30 minutos (40 mg, 80 mg ou 120 mg) seguida de uma perfusão contínua (4 mg/h ou 8 mg/h) durante 23,5 horas

Populações especiais de doentes

Metabolizadores fracos

Aproximadamente $2,9 \pm 1,5\%$ da população carece de uma enzima CYP2C19 funcional, e são designados metabolizadores fracos. Nestes indivíduos, o metabolismo do esomeprazol é provavelmente catalisado, principalmente pelo CYP3A4. Após administração por via oral de doses repetidas de 40 mg de esomeprazol, uma vez por dia, a exposição total média foi aproximadamente 100% maior nos metabolizadores fracos do que em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). Observou-se um aumento do pico médio das concentrações plasmáticas de aproximadamente 60%. Foram detetadas diferenças semelhantes na administração intravenosa de esomeprazol. Estes dados não têm implicações na posologia do esomeprazol.

Género

Após uma dose oral única de 40 mg de esomeprazol, a exposição total média é aproximadamente 30% mais elevada nas mulheres do que nos homens. Não se

detetaram diferenças entre os géneros após administrações repetidas uma vez por dia. Foram observadas diferenças semelhantes na administração intravenosa de esomeprazol. Estes dados não têm implicações na posologia de esomeprazol.

Compromisso hepático

O metabolismo de esomeprazol em doentes com compromisso da função hepática ligeiro a moderado pode estar comprometido. A taxa metabólica está reduzida em doentes com disfunção hepática grave, dando origem a uma duplicação da exposição total ao esomeprazol. Não deverá, portanto, exceder-se a dose máxima de 20 mg em doentes com DRGE com disfunção grave. Nos doentes com úlceras hemorrágicas e compromisso hepático grave, após uma dose inicial em bólus de 80 mg, poderá ser suficiente uma dose máxima de perfusão intravenosa contínua de 4 mg/h durante 71,5 horas. O esomeprazol ou os seus principais metabolitos não apresentam qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos em doentes com diminuição da função renal. Dado que o rim é responsável pela excreção dos metabolitos de esomeprazol, mas não pela eliminação do composto original, não é previsível que o metabolismo de esomeprazol esteja alterado em doentes com compromisso da função renal.

Idosos

O metabolismo de esomeprazol não é significativamente alterado em indivíduos idosos (71-80 anos de idade).

População pediátrica

Num estudo aleatorizado, de desenho aberto, multinacional, de doses repetidas, esomeprazol foi administrado sob a forma de uma injeção intravenosa durante 3 minutos, uma vez por dia, durante quatro dias. O estudo incluiu um total de 59 doentes pediátricos com idades compreendidas entre 0 e 18 anos dos quais 50 doentes (7 crianças no grupo etário de 1 a 5 anos) completaram o estudo e foram avaliadas para a farmacocinética de esomeprazol.

A tabela abaixo descreve a exposição sistémica ao esomeprazol após a administração sob a forma de uma injeção intravenosa durante 3 minutos em doentes pediátricos e indivíduos saudáveis adultos. Os valores na tabela são médias geométricas (intervalo). A dose de 20 mg para os adultos foi administrada como uma perfusão de 30 minutos. A Css max foi medida 5 minutos pós-dose em todos os grupos pediátricos e 7 minutos pós-dose nos adultos numa dose de 40 mg, e após a paragem da perfusão em adultos na dose de 20 mg.

Grupo etário	Grupo dose	AUC ($\mu\text{mol}^*\text{h/l}$)	Css,max ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 mês*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 meses*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 anos	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 anos	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)

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

*Um doente no grupo etário de 0 a 1 mês foi definido como um doente com idade corrigida de \geq 32 semanas completas e <44 semanas completas, onde a idade corrigida foi a soma da idade gestacional e a idade após o nascimento em semanas completas. Um doente no grupo etário de 1 a 11 meses teve uma idade corrigida de \geq 44 semanas completas.

**Dois doentes excluídos. Um muito provavelmente fraco metabolizador do CYP2C19 e outro em tratamento concomitante com um inibidor do CYP3A4.

Previsões baseadas num modelo, indicam que a Css max, após a administração intravenosa de esomeprazol com perfusões de 10 minutos, 20 minutos e 30 minutos será reduzida em média de 37% para 49%, de 54% para 66% e de 61% para 72%, respetivamente, em todos os grupos etários e de dose, comparativamente a quando a dose é administrada como injeção intravenosa durante 3 minutos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. As reações adversas não observadas durante estudos clínicos, mas constatadas em animais sujeitos a níveis de exposição similares aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica foram as seguintes:

Os estudos de carcinogenicidade oral realizados no rato com a mistura racémica revelaram hiperplasia das células ECL gástricas e carcinoides. Estes efeitos gástricos resultam de uma hipergastrinemia pronunciada e mantida, secundária a uma diminuição da produção de ácido gástrico, e são observados no rato após um tratamento de longa duração com inibidores da secreção ácida gástrica. No programa não clínico para a formulação intravenosa de esomeprazol, não existiram evidências de irritação nos vasos, mas foi notada uma ligeira reação inflamatória dos tecidos no local de injeção, após injeção subcutânea (paravenosa) (ver secção 4.8).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Prazo de validade após reconstituição:

Foi demonstrada estabilidade química e física da solução com soro fisiológico, durante um período de 12 horas a 25º C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25º C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O produto Esomeprazol Azevedos 40 mg pó para solução injetável ou para perfusão é acondicionado em frascos para injetáveis de vidro de borosilicato incolor, Farm. Europeia., tipo I e é vedado com cápsula constituída por dois componentes, uma estrutura de alumínio e uma tampa de polipropileno, rolha de borracha cinzenta de bromobutilo, acondicionados em caixas de cartão, em embalagens de 1 ou 10 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente no que respeita a partículas em suspensão e descoloração antes da administração. Só deve ser utilizada uma solução límpida. Apenas para uma única utilização.

Quando se administra a dose de 20 mg apenas metade da solução reconstituída deve ser utilizada. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Injeção

A solução injetável é preparada adicionando 5 ml de cloreto de sódio a 0,9% para uso intravenoso ao frasco para injetáveis que contém esomeprazol.

A solução reconstituída injetável é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

Perfusão

A solução para perfusão é preparada dissolvendo o conteúdo de um frasco para injetáveis com esomeprazol num volume máximo de 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para uso intravenoso.

A solução reconstituída para perfusão é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

Perfusão 80 mg

A solução para perfusão é preparada dissolvendo o conteúdo de dois frascos para injetáveis de esomeprazol 40 mg num volume máximo de 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para uso intravenoso.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Nacional 117-2, Alfragide
2614-503 Amadora
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5470059 – 1 unidade, pó para solução injetável ou para perfusão, 40 mg, frasco para injetáveis de vidro de borosilicato tipo I

Registo nº 5470067 – 10 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 40 mg, frasco para injetáveis de vidro de borosilicato tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira AIM: 27 de Julho de 2012

Data da última renovação: 21 de Março de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO