MEZP

esomeprazol sódico

pó liofilizado para solução injetável

40 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ **Unidade V** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEZP
esomeprazol sódico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagem contendo 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 40 mg.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém:
esomeprazol sódico ..... 42,546 mg
(equivalente a 40 mg de esomeprazol)
excipientes q.s.p. ..... 1 frasco-ampola
Excipientes: edetato dissódico di-hidratado e hidróxido de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
MEZP (esomeprazol sódico) é indicado como uma alternativa, quando a terapia oral não é apropriada. A terapia intravenosa deve constituir apenas uma parte do período de tratamento completo para as seguintes indicações:

- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes de risco. São considerados pacientes de risco: pacientes com idade acima de 60 anos; pacientes com desordens gástricas previamente documentadas; pacientes em uso concomitante de anticoagulantes e/ou esteroides; pacientes em uso de altas doses de AINEs (anti-inflamatórios não-esteroidais) ou de múltiplos AINEs.

- Manutenção de curto prazo de hemostasia e prevenção de ressangramento em pacientes com úlceras hemorrágicas gástricas ou duodenais após terapia endoscópica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeito na secreção ácida gástrica
Após 5 dias da dose oral com 20 mg e 40 mg de esomeprazol, o pH intragástrico maior que 4 foi mantido por um período médio de 13 e 17 horas, respectivamente, em um período de 24 horas, em pacientes com DRGE sintomáticos. O efeito é similar independentemente se esomeprazol é administrado por via oral ou intravenosa.

Usando a AUC (área sob a curva) como um parâmetro substituto para a concentração plasmática, foi demonstrada uma relação entre a inibição da secreção ácida e a exposição, após administração oral de esomeprazol (Lind T et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 861-7).

Durante administração intravenosa de 80 mg de esomeprazol como infusão em intravenosa durante 30 minutos, seguido por infusão intravenosa contínua de 8 mg/h por 23,5 horas, o pH intragástrico foi mantido acima de 4 e 6 por um tempo médio

de 21 horas e 11-13 horas, respectivamente, e acima de 24 horas em indivíduos sadios *H. pylori* negativos (Sung JJ et al. Ann Intern Med 2009).

Efeitos terapêuticos da inibição ácida
Cicatrização da esofagite de refluxo com 40 mg de esomeprazol ocorre em aproximadamente 78% dos pacientes, após 4 semanas, e em 93% após 8 semanas de tratamento oral (Richter JE et al. Am J Gastroenterol 2001; 96(3): 656-65).
Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 764 pacientes com úlceras hemorrágicas gástricas ou duodenais foram randomizados para receber esomeprazol sódico injetável (n=375) ou placebo (n=389). Após hemostasia endoscópica, pacientes receberam 80 mg de esomeprazol sódico administrado como infusão em *bolus* durante 30 minutos seguido por infusão contínua de 8 mg por hora ou placebo por 72 horas. Após o período inicial de 72 horas, todos os pacientes receberam esomeprazol 40 mg, por via oral, por 27 dias para supressão ácida. A ocorrência de ressangramento dentro de 3 dias foi 5,9% no grupo de tratamento comparado com 10,3% para o grupo placebo. Aos 7 e 30 dias pós-tratamento, a ocorrência foi de 7,2% vs. 12,9% e 7,7% vs. 13,6%, respectivamente (Sung JJ et al. Ann Intern Med 2009).

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida
Durante o tratamento com substâncias antissecretoras, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida. A cromogranina A (CgA) também aumenta devido à diminuição da acidez gástrica. O nível aumentado de CgA pode interferir em investigações de tumores neuroendócrinos. Relatos na literatura indicam que o tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP) deve ser interrompido de 5 a 14 dias antes das medidas de CgA. As medidas devem ser repetidas se os níveis não forem normalizados neste período.

Um número aumentado de células enterocromafins, possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, foi observado em crianças e adultos durante tratamento em longo prazo com esomeprazol administrado por via oral. Os achados não são considerados de relevância clínica.

Foi relatado que durante o tratamento oral prolongado com fármacos antissecretores, cistos glândulares gástricos ocorreram em uma frequência relativamente elevada. Essas alterações são uma consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis (Maton P et al. Gastroenterology 2000; 118(4): A19 Abs337; Genta RM et al. Gastroenterology 2000; 118(4): A16 Abs326).

Com a acidez gástrica reduzida, qualquer que seja a maneira de ocorrência, incluindo por tratamento com inibidores da bomba de prótons, há aumento da contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. Tratamento com inibidores da bomba de prótons pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais, como *Salmonella* e *Campylobacter* (Dial S et al. CMAJ 2004; 171(1):33-8; Dial S et al. JAMA 2005; 294 (23): 2989-95). Em pacientes hospitalizados, possivelmente o mesmo também ocorra em relação ao *Clostridium difficile.*

Estudos clínicos comparativos
Em cinco estudos cruzados, o perfil do pH intragástrico em 24 horas foi avaliado em 24 pacientes com DRGE sintomáticos após administração oral de esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg e rabeprazol 20 mg uma vez ao dia. No quinto dia, o pH intragástrico foi mantido acima de 4,0 por uma média de 15,3 horas com esomeprazol, 13,3 horas com rabeprazol, 12,9 horas com omeprazol, 12,7 horas com lansoprazol e 11,2 horas com pantoprazol ($p \leq 0,001$ para as diferenças entre esomeprazol e todos os outros comparadores). O esomeprazol também levou a um aumento significativo na porcentagem de pacientes com pH intragástrico maior que 4,0 por mais de 12 horas comparado com outros inibidores da bomba de prótons ($p < 0,05$) (Miner P Jr *et al*. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2616-20).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
O esomeprazol é o isômero-S do omeprazol e reduz a secreção ácida gástrica através de um mecanismo de ação específico e direcionado. É um inibidor específico da bomba de prótons na célula parietal. O isômero-S e o isômero-R de omeprazol possuem atividades farmacodinâmicas semelhantes.

- Local e mecanismo de ação
O esomeprazol é uma base fraca, sendo concentrado e convertido para a forma ativa no meio altamente ácido dos canalículos secretores da célula parietal, onde inibe a enzima H^+K^+-ATPase, a bomba de prótons, inibindo as secreções ácidas basal e estimulada.

Propriedades Farmacocinéticas
- Distribuição
O volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio em indivíduos sadios é de aproximadamente 0,22 L/kg de peso corpóreo. O esomeprazol tem uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 97%.

- Metabolismo e excreção
O esomeprazol é totalmente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A parte principal de seu metabolismo é dependente da CYP2C19 polimórfica, responsável pela formação de metabólitos hidróxi e desmetila de esomeprazol. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de sulfona esomeprazol, o metabólito principal no plasma.

Os parâmetros abaixo refletem principalmente a farmacocinética dos metabolizadores extensivos, ou seja, indivíduos com enzima CYP2C19 funcional.

A depuração plasmática total é cerca de 17 L/h após uma dose única e cerca de 9 L/h após administração repetida. A meia-vida de eliminação plasmática é cerca de 1,3 horas após doses repetidas uma vez ao dia. A área sob a curva de concentração plasmática vs. tempo (ASC), aumenta com a administração repetida de esomeprazol. Esse aumento é dose-dependente e resulta em uma relação dose/AUC não linear após administração repetida. Essa dependência em relação ao tempo e à dose é devido a uma redução da depuração sistêmica, provavelmente causada por uma inibição da enzima CYP2C19 pelo esomeprazol e/ou seu metabólito sulfona. O esomeprazol é totalmente eliminado do plasma entre as doses, sem tendência de acúmulo durante a administração uma vez ao dia.
Os principais metabólitos de esomeprazol não têm efeito sobre a secreção ácida gástrica. Aproximadamente 80% de uma dose oral de esomeprazol é excretada como metabólitos na urina e o restante pelas fezes. Menos de 1% do fármaco inalterado é encontrado na urina.

Dosagem	**20 mg**			**40 mg**					
	30 minutos infusão			**30 minutos infusão**			**30 minutos injeção**		
	AUC (µmol/L)	**Cmax (µmol/L)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**AUC (µmol/L)**	**Cmax (µmol/L)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**AUC (µmol/L)**	**Cmax (µmol/L)**	**$T_{1/2}$ (h)**
Dose única	3,40	3,32	0,79	6,17	5,47	0,86	7,10	11,87	0,88
Dose repetida	5,11	3,86	1,05	10,96	7,00	1,18	12,58	13,55	1,23

- Populações especiais de pacientes

Deficiência da enzima CYP2C19: aproximadamente 3% da população não têm a enzima CYP2C19 funcional e são chamados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos, o metabolismo de esomeprazol é provavelmente catalisado principalmente pela CYP3A4. Após administração repetida de uma vez ao dia de 40 mg de esomeprazol, a média da ASC de concentração plasmática vs. tempo foi aproximadamente 100% mais elevada nos metabolizadores fracos do que nos indivíduos que têm uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). A média do pico das concentrações

plasmáticas apresentou um aumento de cerca de 60%. Foram observadas diferenças similares com a administração intravenosa de esomeprazol.

Estas descobertas não têm implicações na posologia de esomeprazol.
Idade e sexo: o metabolismo de esomeprazol não é significativamente alterado em idosos (71-80 anos de idade).

Após administração oral de uma dose única de 40 mg de esomeprazol, a média da AUC de concentração plasmática vs. tempo, é aproximadamente 30% maior em mulheres do que em homens. Não é observada diferença entre os sexos após administração única diária repetida. Foram observadas diferenças similares com a administração intravenosa de esomeprazol. Estas descobertas não têm implicações na posologia de esomeprazol.

Insuficiência renal: não foram realizados estudos em pacientes com função renal reduzida. Considerando que o rim é responsável pela excreção dos metabólitos de esomeprazol, mas não pela eliminação do composto inalterado, não é esperado que o metabolismo de esomeprazol seja alterado em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: o metabolismo de esomeprazol em pacientes com insuficiência hepática de leve à moderada pode ser prejudicado. A taxa metabólica é reduzida nos pacientes com insuficiência hepática grave resultando em uma duplicação da ASC de concentração plasmática vs. tempo de esomeprazol. Portanto, não se deve exceder um máximo de 20 mg em pacientes portadores da DRGE com insuficiência hepática grave. Para pacientes com úlceras hemorrágicas e insuficiência hepática grave, após uma dose inicial em *bolus* de 80 mg, uma dose máxima de infusão intravenosa contínua de 4 mg/h pode ser suficiente. O esomeprazol ou seus metabólitos principais não mostram qualquer tendência de acúmulo com a dosagem de uma vez ao dia.

Dados de segurança pré-clínica
Os estudos pré-clínicos não revelaram risco particular para os humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose única e dose repetida, toxicidade embrio-fetal e mutagenicidade. Como nos estudos de administração oral, a administração intravenosa repetida de esomeprazol em animais resultou em poucos efeitos, classificados principalmente como leves. Entretanto, doses intravenosas muito altas causaram uma resposta tóxica aguda que consistiu em sinais no sistema nervoso central que foram ocasionais, não-específicos e de curta duração. Este efeito pareceu ser mais associado com a concentração máxima (Cmax) do que com a AUC de esomeprazol. A comparação dos valores de C_{max} obtidos em humanos que receberam 40 mg de esomeprazol em uma injeção de 3 minutos de duração, com concentrações plasmáticas que foram agudamente tóxicas em animais, mostraram uma ampla margem de segurança (no mínimo 6 vezes para o total e 20 vezes para a fração livre no plasma).

A C_{max} após 30 minutos de infusão de 80 mg esomeprazol em homens foi muito similar ao verificado após 40 mg administrado durante 30 minutos. Margens de segurança similares entre os níveis de C_{max} em animais e no homem foram observadas (no mínimo 5,5 vezes para o total e 18 vezes para concentrações plasmáticas não ligantes).

A comparação da exposição de esomeprazol obtida durante infusão intravenosa contínua de 8 mg/h por até 3 dias em homens e em infusão contínua de altas doses intravenosas em cães por até 1 mês, também demonstrou boa margem de segurança: 4,6 vezes para o total e 15 vezes para concentrações plasmáticas não ligantes no estado de equilíbrio (Css) e 36 vezes para o total e 120 vezes para os valores ASC não ligantes após o período de infusão completo.

Estudos de carcinogenicidade oral em ratos com a mistura racêmica apresentaram hiperplasia de células enterocromafins gástricas e carcinoides. Esses efeitos gástricos são o resultado da hipergastrinemia pronunciada e constante, secundária à produção reduzida do ácido gástrico e, são observados após tratamento prolongado com inibidores da secreção gástrica em ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade conhecida ao esomeprazol, benzimidazóis substituídos ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na presença de qualquer sintoma de alarme (ex.: perda de peso não intencional significativa, vômito recorrente, disfagia, hematêmese ou melena) e quando há suspeita ou presença de úlcera gástrica, a malignidade deve ser excluída, pois o tratamento com **MEZP (esomeprazol sódico)** pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

Não é recomendada a administração concomitante de esomeprazol com fármacos como o atazanavir e o nelfinavir.

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética /farmacodinâmica entre o clopidogrel (300 mg, dose de ataque/75 mg, dose de manutenção diária) e esomeprazol (40 mg via oral, diariamente), resultando em diminuição da exposição ao metabolito ativo do clopidogrel em média de 40% e, resultando em uma redução da inibição máxima (ADP induzida) de agregação de plaquetas, em média de 14%. Com base nesses dados, o uso concomitante de esomeprazol e clopidogrel deve ser evitado (vide item Interações Medicamentosas - Efeitos de esomeprazol na farmacocinética de outros fármacos).

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática grave, ver item “Posologia e Modo de usar”.

Alguns estudos observacionais publicados sugerem que a terapia com inibidores da bomba de prótons (IBP) pode estar associada a um pequeno aumento do risco de fraturas relacionadas à osteoporose. No entanto, em outros estudos observacionais semelhantes, nenhum aumento do risco foi evidenciado.

Em estudo clínicos controlados, randomizados, duplo-cego da AstraZeneca com omeprazol e esomeprazol (incluindo dois estudos abertos de longo prazo superiore a 12 anos) não houve indício que os IBPs estejam associados com fraturas relacionadas à osteoporose.

Embora uma relação causal entre o omeprazol/esomeprazol e fraturas relacionadas à osteoporose não tenha sido estabelecida, aconselha-se que os pacientes de risco para o desenvolvimento da osteoporose ou fraturas relacionadas à osteoporose tenham um acompanhamento clínico adequado, de acordo com as diretrizes clínicas atuais para estas condições.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não se espera que **MEZP (esomeprazol sódico)** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e a lactação
Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Dados clínicos limitados estão disponíveis em gestantes expostas ao esomeprazol. Estudos em animais com esomeprazol não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação ao desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais com a mistura racêmica não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, parto ou desenvolvimento pós-natal. Deve-se tomar cuidado na prescrição para mulheres grávidas.

Não se sabe se o esomeprazol é excretado no leite humano. Não foi realizado estudo em lactantes.
Portanto, **MEZP** (esomeprazol sódico) não deve ser usado durante a lactação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de esomeprazol na farmacocinética de outros fármacos

Como ocorre com outros inibidores da bomba de prótons, a supressão da acidez intragástrica durante o tratamento com **MEZP** (esomeprazol sódico) pode elevar ou reduzir a absorção das substâncias cuja absorção é dependente do pH. Assim como outros fármacos que reduzem a acidez intragástrica, a absorção de drogas como cetoconazol, itraconazol e erlotinibe pode diminuir enquanto que a absorção de drogas como digoxina pode aumentar durante o tratamento com esomeprazol. O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg/dia) e digoxina em indivíduos sadios aumenta a biodisponibilidade de digoxina em 10% (e em até 30% para cada 2 entre 10 pacientes).

O esomeprazol inibe sua principal enzima de metabolização, a CYP2C19. A administração oral concomitante de 30 mg de esomeprazol resultou em uma redução de 45% na depuração de diazepam, um substrato da CYP2C19. É improvável que essa interação tenha relevância clínica. A administração oral concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 13% nos níveis plasmáticos de fenitoína em pacientes epiléticos. Ajuste de dose não foi necessário neste estudo. A administração oral concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados com varfarina mostrou que, apesar de uma discreta elevação na concentração plasmática do isômero menos potente da varfarina, o isômero-R, os tempos de coagulação estavam dentro da faixa aceitável. Contudo, no uso pós-comercialização foram relatados casos clinicamente significativos de elevação do INR durante o tratamento concomitante com a varfarina. Monitoramento cuidadoso é recomendado quando o tratamento com a varfarina ou outros derivados cumarínicos for iniciado ou finalizado.

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética /farmacodinâmica entre o clopidogrel (300 mg, dose de ataque/75 mg, dose de manutenção diária) e esomeprazol (40 mg via oral, diariamente), resultando em diminuição da exposição ao metabolito ativo do clopidogrel em média de 40% e, resultando em uma redução da inibição máxima de agregação de plaquetas (ADP induzida) em média de 14%.

No entanto, a importância da extensão clínica desta interação é incerta. Um estudo prospectivo, randomizado (mas incompleto), em mais de 3760 pacientes, comparando placebo com omeprazol 20 mg em pacientes tratados com clopidogrel e AAS (ácido acetilsalicílico) e outros não-randomizados, análises post-hoc de dados de grandes estudos randomizados e prospectivos, de resultados clínicos (em mais de 47000 pacientes) não apresentaram qualquer evidência de um aumento no risco para o resultado cardiovascular adverso quando clopidogrel e IBPs, incluindo esomeprazol, foram administrados concomitantemente.

Os resultados de uma série de estudos observacionais são inconsistentes em relação ao aumento do risco ou nenhum risco aumentado de eventos cardiovasculares tromboembólicos quando o clopidogrel é coadministrado com um IBP.

Em um estudo com indivíduos sadios, quando clopidogrel foi coadministrado a uma combinação de dose fixa de esomeprazol (20 mg) + AAS (81 mg) comparado ao clopidogrel isolado, houve uma diminuição de quase 40% na exposição ao metabólito ativo de clopidogrel. No entanto, os níveis máximos de inibição de agregação plaquetária (ADP induzida) nesses indivíduos eram os mesmos, tanto no grupo de clopidogrel, como naquele de clopidogrel + combinação (esomeprazol + AAS), provavelmente devido à administração concomitante de doses baixas de AAS.

O esomeprazol e o omeprazol atuam como inibidores da CYP2C19. O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos sadios em um estudo cruzado, aumentou C_{max} e ASC de cilostazol em 18% e 26%, respectivamente e, de um de seus metabólitos ativos em 29% e 69%, respectivamente.

Em indivíduos sadios, a administração oral concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 32% na AUC de concentração plasmática vs. tempo e um prolongamento de 31% da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), mas sem elevação significativa nos níveis do pico plasmático de cisaprida. O discreto prolongamento do intervalo QTc observado após a administração isolada de cisaprida não se intensificou quando a cisaprida foi administrada em associação com esomeprazol.

A administração concomitante de esomeprazol tem sido relacionada ao aumento do nível sérico de tacrolimo.

Quando coadministrado aos inibidores da bomba de prótons, houve relatos de aumento nos níveis de metotrexato em alguns pacientes. Em caso de administração de altas doses de metotrexato, a suspensão temporária de esomeprazol deve ser considerada.

A interação de omeprazol com alguns fármacos antirretrovirais tem sido relatada. A importância clínica e os mecanismos dessas interações relatadas não são sempre conhecidos. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção do fármaco antirretroviral. Outros possíveis mecanismos de interação são via CYP2C19. Para alguns fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir, níveis séricos reduzidos foram relatados quando coadministrados ao omeprazol e administração concomitante não é recomendada. Para outros fármacos antirretrovirais, como saquinavir, níveis séricos elevados foram relatados. Existem também alguns fármacos antirretrovirais para os quais níveis séricos inalterados foram relatados quando administrados com omeprazol. Devido aos efeitos farmacodinâmicos similares e às propriedades farmacocinéticas de omeprazol e esomeprazol, não é recomendada administração concomitante ao esomeprazol e fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir.

Foi demonstrado que esomeprazol não apresenta efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de amoxicilina ou quinidina.

Estudos que avaliaram a administração concomitante de esomeprazol e naproxeno (AINE não seletivo) ou rofecoxibe (AINE COX-2 seletivo), não identificaram interação clinicamente relevante.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética de esomeprazol
O esomeprazol é metabolizado pela CYP2C19 e CYP3A4. A administração oral concomitante de esomeprazol e um inibidor da CYP3A4, claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), resultou em uma duplicação da exposição (ASC) do esomeprazol. A administração concomitante de esomeprazol e um inibidor combinado da CYP2C19 e CYP3A4, como o voriconazol, pode resultar em um aumento maior que o dobro da exposição ao esomeprazol.

Entretanto, o ajuste da dose de **MEZP (esomeprazol sódico)** não é necessário em qualquer uma destas situações.

Fármacos indutores da CYP2C19, CYP3A4 ou ambas [tais como rifampicina e *Hypericum perforatum* (Erva de São João)] podem levar à redução dos níveis séricos de esomeprazol, devido ao aumento do metabolismo do esomeprazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Produto reconstituído: O produto deve ser reconstituído em solução de cloreto de sódio 0,9% na concentração de 8,0 mg/mL. O produto reconstituído é estável por até 12 horas quando armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30ºC).

Produto diluído: A solução reconstituída poderá ser diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% na concentração de 0,4 mg/mL. O produto diluído é estável por até 12 horas quando armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30ºC).

O produto deve ser reconstituído somente com cloreto de sódio 0,9% para uso intravenoso de acordo com as instruções do item “Posologia e Modo de Usar”.

A degradação da solução reconstituída é altamente dependente do pH e o produto deve ser reconstituído somente com cloreto de sódio 0,9% para uso intravenoso de acordo com as instruções do item “Posologia e Modo de Usar”. A solução reconstituída não deve ser misturada ou coadministrada na mesma infusão com qualquer outro fármaco.

MEZP pó liofilizado para reconstituição deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz. **O medicamento deve ser mantido até o momento da reconstituição do preparo em sua embalagem original (embalagem primária frasco - ampola), dentro do cartucho de cartolina (embalagem secundária) que acompanha o produto, para protegê-lo da luz.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Caso a solução reconstituída do frasco não seja completamente utilizada em uma única dose, deve-se descartar todo o restante não usado da solução reconstituída.

MEZP é apresentado em frascos-ampola contendo um pó compacto branco ou quase branco, que pode estar intacto ou fragmentado.

Após reconstituição com solução de cloreto de sódio 0,9%, apresenta-se como solução incolor a levemente amarelada isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA

Necessário adquirir agulhas e equipos de infusão. Para a administração por infusão intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G–23G, com comprimento de 25–32 mm, e equipos de infusão IV com conector Luer (6%), compatíveis com a via de administração intravenosa. A escolha final deve considerar o volume a ser administrado e o critério médico.

Modo de Usar

- **Injeção**

A solução para injeção (8 mg/mL) é preparada adicionando-se no frasco-ampola 5 mL de cloreto de sódio 0,9% para uso intravenoso.

- Dose de 40 mg: 5 mL da solução reconstituída (8 mg/mL) deve ser administrada como uma injeção intravenosa por um período de no mínimo 3 minutos.

- Dose de 20 mg: 2,5 mL ou metade da solução reconstituída (8 mg/mL) deve ser administrada como uma injeção intravenosa por um período de aproximadamente 3 minutos.

- **Infusão**

A solução para infusão é preparada dissolvendo-se o conteúdo de um frasco-ampola em até 100 mL de cloreto de sódio 0,9% para uso intravenoso.

- Dose de 40 mg: a solução reconstituída deve ser administrada como uma infusão intravenosa por um período de 10 a 30 minutos.

- Dose de 20 mg: metade da solução reconstituída deve ser administrada como uma infusão intravenosa por um período de 10 a 30 minutos.

A solução reconstituída não deve ser misturada ou co-administrada na mesma infusão com qualquer outro medicamento.

O equipamento intravenoso deve ser sempre lavado com solução de cloreto de sódio 0,9% antes e depois da administração de **MEZP (esomeprazol sódico).**

Posologia
- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)
Os pacientes que não podem fazer uso do medicamento pela via oral, podem ser tratados por via intravenosa com esomeprazol 20 a 40 mg uma vez ao dia. Os pacientes com esofagite de refluxo devem ser tratados com 40 mg uma vez ao dia. Para prevenir a recidiva da esofagite de refluxo, recomenda-se a dose de 20 mg uma vez ao dia. De modo geral, o tratamento intravenoso é de curta duração e a mudança para terapia oral deve ser realizada a critério médico.

Não foram demonstradas a segurança e eficácia de **MEZP (esomeprazol sódico)** para o tratamento da DRGE em pacientes com história de esofagite erosiva por mais de 10 dias.

- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes de risco
Para a prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes de risco, a dose recomendada é de 20 mg uma vez ao dia.

- Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástricas ou duodenais
Administração de 80 mg por infusão em *bolus* durante 30 minutos, seguido por uma infusão intravenosa contínua de 8 mg/h administrada durante 3 dias.

O período do tratamento parenteral deve ser seguido por terapia de supressão ácida com esomeprazol 40 mg, por via oral, uma vez ao dia por 4 semanas.

Crianças: MEZP (esomeprazol sódico) não deve ser usado em crianças, pois não há dados disponíveis do uso em crianças.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Devido à experiência limitada em pacientes com insuficiência renal grave, esses pacientes devem ser tratados com precaução.

Insuficiência hepática:
- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE): não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência hepática grave, uma dose máxima diária de 20 mg de **MEZP** não deve ser excedida.

- Úlceras hemorrágicas: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência hepática grave e úlcera hemorrágica, seguindo uma dose inicial em bolus de 80 mg de **MEZP (esomeprazol sódico)**, uma dose de 4 mg/h por infusão intravenosa contínua deve ser suficiente para manter o controle ácido adequado.
Idosos: não é necessário ajuste de dose para idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes definições de frequência são utilizadas: muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e ≤ 1/10), incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100), rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000) e muito rara (≤ 1/10.000).

As seguintes reações adversas ao fármaco foram identificadas ou suspeitas no programa dos estudos clínicos para **MEZP (esomeprazol sódico)** e/ou no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada como dose relacionada.

Distúrbios do sistema linfático e sangue
Rara: leucopenia e trombocitopenia.
Muito rara: agranulocitose e pancitopenia.

Distúrbios do sistema imune
Rara: reações de hipersensibilidade, por exemplo, angioedema e reação/choque anafilático.

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Incomum: edema periférico.
Rara: hiponatremia.
Muito rara: hipomagnesemia; hipomagnesemia grave pode resultar em hipocalcemia. A hipomagnesemia também pode causar hipocalemia.

Distúrbios psiquiátricos
Incomum: insônia.
Rara: agitação, confusão e depressão.
Muito rara: agressividade e alucinação.

Distúrbios do sistema nervoso
Comum: cefaleia.
Incomum: tontura, parestesia e sonolência.
Rara: distúrbios do paladar.

Distúrbios visuais
Rara: visão turva.

Distúrbios do labirinto e audição
Incomum: vertigem.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Rara: broncoespasmo.

Distúrbios gastrointestinais
Comum: dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea/vômito, constipação.
Incomum: boca seca.
Rara: estomatite e candidíase gastrointestinal.
Muito rara: colite microscópica.

Distúrbios hepatobiliares
Incomum: aumento das enzimas hepáticas.
Rara: hepatite com ou sem icterícia.
Muito rara: insuficiência hepática e encefalopatia hepática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Comum: reações no local de administração*.
Incomum: dermatite, prurido, urticária e rash.
Rara: alopecia e fotossensibilidade.
Muito rara: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Distúrbios músculo-esquelético, do tecido conectivo e ossos
Rara: artralgia e mialgia.
Muito rara: fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários
Muito rara: nefrite intersticial.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas
Muito rara: ginecomastia.

Distúrbios gerais e do local de administração
Rara: mal-estar, hiperidrose e febre.

Distúrbios do ouvido e do labirinto
Frequência desconhecida: zumbido e surdez.

* Reações no local de administração foram observadas, principalmente, em estudos com exposição de altas doses durante 3 dias (72 horas). No programa pré-clínico para esomeprazol por via intravenosa, não houve evidência de vaso-irritação, mas foi notada uma leve reação inflamatória do tecido no local da injeção após injeção subcutânea (paravenosa). Os achados pré-clínicos pouco indicaram sobre a correlação da irritação clínica do tecido e a concentração do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Os sintomas descritos com relação à superdose deliberada de esomeprazol (experiência limitada de doses orais em excesso de 240 mg/dia) são transitórios. Doses orais de 80 mg e doses intravenosas de 308 mg durante 24 horas de esomeprazol não apresentaram complicações. Não se conhece antídoto específico. O esomeprazol liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e, portanto, não é dialisável. Em caso de superdose, o tratamento deve ser sintomático e medidas de suporte gerais devem ser utilizadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0528

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

Registrado e produzido por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP /VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/05/26	-------	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	--------	---------	----------	---------	**VP** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III - dizeres legais **VPS** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia 9. Reações adversas III - dizeres legais	VP/ VSP	10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 40 mg

12/11/2024	1490847/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	--------	---------	----------	---------	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VSP	10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 40 mg
07/04/2021	1331772/21-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	____	_____	____	_____	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9.reações adversas	VP/VPS	10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 40 mg
04/11/2020	3866183/20-7	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	_____	____	_____	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 40 mg