

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Esomeprazol Daquimed 20 mg comprimidos gastrorresistentes
Esomeprazol Daquimed 40 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente de Esomeprazol Daquimed contém 22,263 mg de esomeprazol, magnésio correspondendo a 20 mg de esomeprazol.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose – 31.875 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada);
Sacarose – 14.6 mg (quantidade máxima).

Cada comprimido gastrorresistente de Esomeprazol Daquimed contém 44,526 mg de esomeprazol, magnésio correspondendo a 40 mg de esomeprazol.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose – 63.75 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada);
Sacarose – 29.3 mg (quantidade máxima).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Esomeprazol Daquimed 20 mg comprimidos gastrorresistentes são comprimidos revestidos por película de cor vermelha tijolo, redondos e biconvexos, com marcação “20” numa das faces e outra das faces plana.

Esomeprazol Daquimed 40 mg comprimidos gastrorresistentes são comprimidos revestidos por película de cor vermelha tijolo, redondos, biselados e biconvexos, com marcação “40” numa das faces e outra das faces plana.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Esomeprazol Daquimed está indicado para:

Doença de Refluxo Gastro-esofágico (DRGE)

- tratamento da esofagite de refluxo erosiva
- controlo a longo prazo de doentes que apresentam cura da esofagite para prevenção de recidivas
- tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE)

Em associação com regimes terapêuticos antibacterianos apropriados para:

- erradicação de *Helicobacter pylori* e
- cicatrização da úlcera duodenal associada a *Helicobacter pylori*
- prevenção da recorrência de úlcera péptica em doentes com úlceras associadas a *Helicobacter pylori*

Doentes com necessidade de tratamento contínuo com AINEs:

- Cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapêutica com AINE
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapêutica com AINEs nos doentes em risco.

Tratamento prolongado após prevenção induzida da recidiva hemorrágica de úlceras pépticas com esomeprazol I.V.

Tratamento da Síndrome de Zollinger-Ellison

Adolescentes com idade superior ou igual a 12 anos

- Doença de Refluxo Gastro-esofágico (DRGE)
- tratamento da esofagite de refluxo erosiva
- controlo a longo prazo de doentes que apresentam cura da esofagite para prevenção de recidivas.
- tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE)

Em associação com antibióticos para o tratamento de úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*.

4.2 Posologia e modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros em conjunto com líquido. Os comprimidos não devem ser mastigados nem esmagados.

Para os doentes com dificuldades de deglutição, os comprimidos podem igualmente ser dispersos em meio copo de água não gaseificada. Não devem ser utilizados outros líquidos dado que o revestimento entérico se pode dissolver. Agitar até o comprimido se desintegrar e beber o líquido com os grânulos, imediatamente ou nos 30 minutos que se seguem. Voltar a encher o copo com água até meio e beber. Os grânulos não devem ser mastigados nem esmagados.

Para os doentes que não conseguem deglutir, os comprimidos podem ser dispersos em água não gaseificada e administrados através de um tubo gástrico.

É importante que se verifique cuidadosamente se a seringa e o tubo escolhidos são os mais adequados. Para as instruções de preparação e administração ver secção 6.6.

Adultos e adolescentes com idade superior ou igual a 12 anos

Doença de Refluxo Gastro-esofágico (DRGE)

- tratamento da esofagite de refluxo erosiva: 40 mg, uma vez por dia, durante 4 semanas.

Recomenda-se um tratamento adicional de 4 semanas nos doentes em que não se obteve cura da esofagite ou que apresentam sintomas persistentes.

- controlo a longo prazo de doentes que apresentam cura de esofagite para prevenção de recidivas: 20 mg, uma vez por dia.

- tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE): 20 mg, uma vez por dia, em doentes sem esofagite. Caso não se obtenha controlo da sintomatologia após 4 semanas, o doente deve ser submetido a investigação adicional. Após resolução da sintomatologia, pode obter-se o controlo subsequente dos sintomas utilizando 20 mg, uma vez por dia. Em adultos, poderá ser utilizado um regime de recurso (~~on-demand~~) de 20 mg, uma vez por dia, quando necessário. Nos doentes tratados com AINEs em risco de desenvolverem úlceras gástricas ou duodenais, não é recomendado o controlo subsequente dos sintomas utilizando tratamento de recurso.

Adultos

Em associação com regimes terapêuticos antibacterianos apropriados para erradicação de *Helicobacter pylori* e cicatrização de úlcera duodenal associada a *Helicobacter pylori* e prevenção da recidiva de úlcera péptica em doentes com úlceras associadas a *Helicobacter pylori*

Esomeprazol Daquimed, 20 mg com amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg; todos estes fármacos devem ser administrados duas vezes por dia durante 7 dias.

Doentes com necessidade de tratamento contínuo com AINE

Cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapêutica com AINE: A dose usual é de 20 mg, uma vez por dia. A duração do tratamento é de 4-8 semanas.

Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapêutica com AINE, nos doentes em risco: 20 mg uma vez por dia.

Tratamento prolongado após prevenção induzida da recidiva hemorrágica de úlceras pépticas com esomeprazol I.V.

40 mg uma vez por dia durante 4 semanas após prevenção induzida das recidivas hemorrágicas de úlceras pépticas com esomeprazol I.V.

Tratamento da Síndrome de Zollinger-Ellison

A dose inicial recomendada é Esomeprazol Daquimed 40 mg duas vezes por dia. Esta dose deve ser ajustada individualmente e o tratamento deve continuar enquanto for clinicamente indicado. Com base nos dados clínicos disponíveis, pode obter-se um

controlo na maioria dos doentes, com doses diárias de esomeprazol entre 80 e 160 mg. Com doses superiores a 80 mg dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes ao dia.

Adolescentes com idade superior ou igual a 12 anos

Tratamento de úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*.

Ao seleccionar a terapêutica de associação apropriada, devem ter-se em consideração as orientações oficiais nacionais, regionais e locais relativamente à resistência bacteriana, duração de tratamento (mais frequentemente 7 dias, mas por vezes até 14 dias) e uso apropriado de medicamentos antibacterianos.

O tratamento deve ser efetuado sob supervisão de um especialista.

A recomendação posológica é:

Peso	Posologia
g	Associação com dois antibióticos: Esomeprazol Daquimed 20 mg, amoxicilina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/Kg de peso corporal, são todos administrados duas vezes por dia durante uma semana
>40 Kg	Associação com dois antibióticos: Esomeprazol Daquimed 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg são todos administrados duas vezes por dia durante uma semana.

Crianças com idade inferior a 12 anos

Uma vez que não existem dados disponíveis, o Esomeprazol Daquimed não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos.

Disfunção renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com disfunção renal.

Dada a experiência limitada existente em doentes com insuficiência renal grave, é necessário tratar estes doentes com precaução (Ver Secção 5.2).

Disfunção hepática

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada. Nos doentes com disfunção hepática grave, não devem ser administradas doses superiores à dose máxima de Esomeprazol Daquimed 20 mg (Ver Secção 5.2).

Idosos

Não é necessário efetuar ajustes posológicos no idoso.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou aos benzimidazóis substituídos.

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

Os doentes submetidos a um tratamento prolongado (em particular os medicados durante mais de um ano) devem ser mantidos sob vigilância regular.

Os doentes submetidos a um tratamento de manutenção deverão ser instruídos para contactar o médico, no caso de alteração dos seus sintomas. Quando se prescreve esomeprazol, como terapêutica de manutenção, deverão ser consideradas as implicações das interações medicamentosas com outros fármacos, devido a variações das concentrações plasmáticas de esomeprazol (Ver secção 4.5).

Quando se prescreve esomeprazol para erradicação do *Helicobacter pylori*, deverão ser consideradas as possíveis interações medicamentosas para todos os fármacos utilizados numa terapêutica tripla. A claritromicina é um potente inibidor do CYP3A4 pelo que, deverão ser consideradas as contraindicações e interações para a claritromicina, quando esta for utilizada numa terapêutica tripla em doentes que estejam a tomar simultaneamente outros fármacos metabolizados via CYP3A4, como a cisaprida.

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

A coadministração de esomeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação do atazanavir com um inibidor da bomba de protões for considerada como inevitável, é recomendada uma monitorização apertada associada a um aumento na dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; esomeprazol 20 mg não deverá ser excedido.

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

Interferência com testes laboratoriais

O aumento do nível CgA (cromogranina-A) pode interferir nas análises para tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferência, o tratamento de esomeprazol deve ser temporariamente interrompido 5 dias antes das medições da CgA

Os inibidores da bomba de prótons, especialmente quando utilizados em doses elevadas e durante um período de tempo 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 riscos reconhecidos. Estudos observacionais sugerem que os inibidores da bomba de prótons 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.

Têm sido notificados casos de hipomagnesiemia grave em doentes tratados com inibidores da bomba de prótons (IBP) como o esomeprazol, durante pelo menos três meses e, na maioria dos casos, durante um ano de tratamento. Podem ocorrer manifestações graves de hipomagnesiemia 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 hipomagnesiemia melhorou após reposição de magnésio e descontinuação do inibidor da bomba de prótons. Nos doentes em que se preveja uma utilização prolongada de IBP ou que tomem IBP com digoxina ou com medicamentos que possam causar hipomagnesiemia (por exemplo, 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.

Esomeprazol Daquimed contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Esomeprazol Daquimed contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância a frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos

Efeitos de esomeprazol sobre a farmacocinética de outros fármacos

Medicamentos com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica registada durante o tratamento com esomeprazol poderá aumentar ou reduzir a absorção de fármacos se o mecanismo de absorção for influenciado pela acidez gástrica. À semelhança do que se verifica durante a utilização de outros inibidores da secreção ácida ou antiácidos, a absorção de cetaconazol e itraconazol 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 a precaução quando o esomeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve ser então reforçada.

Tem sido notificado que omeprazol interage com alguns inibidores da protease. A importância clínica e o mecanismo por detrás destas interações reportadas 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 CYP2C19. Para atazanavir e nelfinavir, foram reportados casos de diminuição dos níveis séricos, quando administrados com omeprazol não sendo recomendada a administração concomitante. A coadministração 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, C_{max} e C_{min}). O aumento da dose para 400 mg atazanavir não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A coadministração 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 coadministração de omeprazol (40 mg/dia) reduziu a média da AUC, C_{max} e C_{min} de nelfinavir em 36-39% e reduziu a média da AUC, C_{max} e C_{min} do metabolito M8 farmacologicamente ativo em 75-92%. Para saquinavir (concomitante com ritonavir), foram reportados durante o tratamento concomitante de omeprazol (40 mg/dia), aumentos dos níveis séricos (80-100%). O tratamento com omeprazol 20 mg/dia não teve nenhum efeito sobre a exposição de darunavir (concomitante com ritonavir) e amprenavir (concomitante com ritonavir). O tratamento com esomeprazol 20 mg/dia não teve nenhum efeito sobre a exposição de amprenavir (com e sem ritonavir concomitante). O tratamento com omeprazol 40 mg/dia não teve nenhum efeito sobre a exposição de lopinavir (concomitante com ritonavir). Devido aos efeitos semelhantes farmacodinâmicos e das propriedades farmacocinéticas do omeprazol e esomeprazol, a administração concomitante com esomeprazol e atazanavir não é recomendada, e a administração concomitante de esomeprazol e nelfinavir é contraindicada.

Fármacos metabolizados pela CYP2C19

O esomeprazol inibe a CYP2C19, a principal enzima metabolizadora do esomeprazol. Assim, quando o esomeprazol é associado com fármacos metabolizados pela CYP2C19, como o diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína etc., pode verificar-se um aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos, e uma redução da dose pode ser necessária. Esta redução dever ser considerada, especialmente quando se prescreve esomeprazol numa terapêutica on demand. A administração concomitante de 30 mg de esomeprazol reduziu em 45% a depuração de diazepam, substrato da CYP2C19. A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol induziu um 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. O omeprazol (40 mg uma vez por dia) resultou num

aumento na AUC_t e C_{max} até 15% e 41%, respetivamente, de voriconazol (um substrato da CYP2C19).

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

O omeprazol, assim como o esomeprazol atuam como inibidores do CYP 2C19. Omeprazol, administrado em doses de 40 mg em sujeitos saudáveis num estudo cruzado, aumenta a C_{máx} e a AUC para o cilostazol em 18% e 26% respetivamente, e um dos seus metabolitos ativos em 29% e 69% respetivamente.

Em voluntários saudáveis, a administração concomitante de 40 mg de esomeprazol induziu um aumento de 32% da área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) e um prolongamento de 31% do tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$), mas não aumentou significativamente do pico dos níveis plasmáticos de cisaprida. O ligeiro prolongamento do intervalo QT_c, observado após administração de cisaprida de forma isolada, não foi mais prolongado quando foi administrado cisaprida em combinação com esomeprazol (ver também Secção 4.4).

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

Os estudos que investigaram a administração concomitante de esomeprazol tanto com naproxeno como com rofecoxibe não identificaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes durante estudos a curto prazo.

Num estudo clínico cruzado, clopidogrel (dose carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia) em monoterapia e com omeprazol (80 mg ao mesmo tempo que clopidogrel) foram administrados durante 5 dias. A exposição ao metabolito ativo do clopidogrel foi diminuída em 46% (Dia 1) e 42% (Dia 5) quando clopidogrel e omeprazol foram administradas em conjunto. A média da inibição da agregação plaquetária (IAP) foi diminuída em 47% (24 horas) e 30% (Dia 5) quando clopidogrel e omeprazol foram administradas em conjunto. Noutro estudo foi demonstrado que administrando clopidogrel e omeprazol em tempos diferentes não previne a sua interação, que é suscetível de ser conduzida pelo efeito inibitório do omeprazol no CYP2C19. Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interação PK/PD em termos de eventos cardiovasculares major foram notificados a partir de estudos observacionais e clínicos.

Efeitos de outros fármacos sobre a farmacocinética de esomeprazol

O esomeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4. A administração concomitante 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 que uma duplicação da exposição ao esomeprazol. O voriconazol, inibidor do CYP2C19 e CYP3A4, aumentou a AUC_t 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 tratamento prolongado.

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

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

No que respeita ao esomeprazol, os dados clínicos sobre as gravidezes expostas são insuficientes. Com a mistura racémica de omeprazol, dados relativos a um número elevado de gravidezes expostas, provenientes de estudos epidemiológicos, indicam não existirem quaisquer efeitos fetotóxicos ou de malformação. Os estudos em animais com esomeprazol não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento embrionário/fetal. Os estudos em animais com a mistura racémica não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita a gravidez, parto ou ao desenvolvimento pós-natal. A prescrição a mulheres grávidas deverá ser feita cautelosamente.

Desconhece-se se o esomeprazol é excretado no leite materno humano. Não foram realizados estudos em mulheres lactantes, pelo que Esomeprazol Daquimed não deve ser utilizado durante o período de aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados quaisquer efeitos.

4.8 Efeitos indesejáveis

No programa de ensaios clínicos sobre esomeprazol e durante o período de comercialização foram identificadas ou existem suspeitas das seguintes reações adversas ao fármaco. Foi demonstrado que nenhuma destas reações se encontrava relacionada com a dose.

As reações são classificadas segundo a frequência (frequentes > 1/100, <1/10; pouco frequentes > 1/1.000, <1/100; raros > 1/10.000, <1/1.000; muito raros <1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: leucopenia, trombocitopenia.

Muito raros: agranulocitose, pancitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Raros: reações de hipersensibilidade, por exemplo, febre, angioedema e reação anafilática/choque.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: edema periférico.

Raros: hiponatremia.

Frequência desconhecida: hipomagnesemia (ver secção “4.4 Advertências e precauções especiais de utilização”)

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia.

Raros: agitação, confusão, depressão.

Muito raros: agressividade, alucinações.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias.

Pouco frequentes: tonturas, parestesia, sonolência.

Raros: alterações 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.

Pouco frequentes: boca seca.

Raros: estomatite, candidíase gastrointestinal.

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: elevação das enzimas hepáticas.

Raros: hepatite com ou sem icterícia.

Muito raros: insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática preexistente.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: dermatite, prurido, exantema, urticária.

Raros: alopecia, fotossensibilidade.

Muitos raros: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequente: fraturas da anca, punho e coluna vertebral (ver secção “4.4 Advertências e precauções especiais de utilização”).

Raros: artralguas, mialguas.

Muito raros: fraqueza muscular.

Doenças renais e urinárias

Muito raros: nefrite intersticial.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: ginecomastia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Raros: mal-estar geral, aumento da sudação.

4.9 Sobredosagem

Até à data a experiência com sobredosagem intencional é muito limitada. Os sintomas descritos relacionados com doses de 280 mg foram sintomas gastrointestinais e astenia. Não se verificaram casos com doses únicas de 80 mg de esomeprazol. 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

Esomeprazol, é o S-isómero de 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. Os R-isómero e S-isómeros têm ações farmacodinâmicas semelhantes.

Local e mecanismo de ação

Esomeprazol é uma base fraca, concentrando-se e convertendo-se na sua forma ativa no meio altamente ácido dos canalículos secretores da célula parietal, onde inibe a enzima H⁺/K⁺-ATPase - a bomba de protões gástrica. Inibe a secreção ácida, tanto basal como estimulada.

Efeito sobre a secreção ácida gástrica

Após administração oral de esomeprazol 20 mg e 40 mg, o início do efeito ocorre no período de uma hora. Na sequência da administração repetida de esomeprazol 20 mg, uma vez por dia, durante cinco dias, observou-se uma diminuição de 90% do pico médio do débito ácido após estimulação com pentagastrina nas determinações efetuadas 6-7 horas após a administração, no dia cinco. Após cinco 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. A proporção ~~As percentagens~~ de doentes em que o pH intragástrico se manteve acima de 4, durante um período mínimo de 8, 12 e 16 horas, respetivamente, foram de 76%, 54% e 24% com esomeprazol 20 mg.

As percentagens correspondentes registadas com esomeprazol 40 mg foram de 97%, 92% e 56%. Utilizando a AUC como parâmetro substituto da concentração plasmática, foi demonstrada uma relação entre a inibição da secreção ácida e a exposição.

Efeitos terapêuticos sobre a inibição ácida

A cura da esofagite de refluxo com esomeprazol 40 mg ocorre em aproximadamente 78% dos doentes após quatro semanas e em 93% após oito semanas. Um tratamento de uma semana com esomeprazol 20 mg, 2x/dia, e antibióticos apropriados resulta numa erradicação eficaz de *H. pylori* em cerca de 90% dos doentes. Após um tratamento de erradicação durante uma semana, não é necessário utilizar uma monoterapia subsequente com fármacos anti secretores para obter uma cicatrização eficaz da úlcera e resolução da sintomatologia, nos casos de úlcera duodenal não complicada.

Num estudo clínico randomizado, duplamente cego, 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 randomizados 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 em bólus durante 30 minutos, seguido por uma perfusão contínua de 8 mg por hora ou placebo durante 72 horas.

Após o período inicial de 72 horas, todos os doentes receberam de modo aberto (open-label) esomeprazol oral 40 mg durante 27 dias para tratamento de supressão do ácido. A ocorrência de recidivas hemorrágicas 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%.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento com fármacos antissecretores, observa-se um aumento dos níveis séricos de gastrina em resposta a uma diminuição da secreção ácida.

A cromogranina A (CgA) também aumenta devido à diminuição da acidez gástrica.

Um aumento no número de células ECL, possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, foi observado em alguns doentes durante o tratamento a longo prazo com esomeprazol. No decurso de um tratamento a longo prazo com fármacos anti secretores, 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 acidez gástrica diminuída por quaisquer meios, incluindo os inibidores da bomba de prótons, aumenta as contagens gástricas de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com inibidores da bomba de prótons pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infecções gastrointestinais, tais como as por *Salmonella* e *Campylobacter* e, em doentes hospitalizados, possivelmente também por *Clostridium difficile*.

Em dois estudos em que a ranitidina foi o fármaco de referência ativo, esomeprazol mostrou um efeito melhor na cicatrização de úlceras gástricas em doentes submetidos à terapêutica com AINE, incluindo AINE seletivos para a COX-2. Em dois estudos utilizando placebo como referência, esomeprazol mostrou um efeito melhor na prevenção de úlceras gástricas e duodenais em doentes submetidos à terapêutica com AINE (com idade >60 anos e/ou com antecedentes de úlceras), incluindo AINE seletivos para a COX-2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O esomeprazol é ácido-lábil, sendo administrado por via oral sob a forma de grânulos com revestimento entérico. A conversão in vivo no R-isómero é negligenciável. A absorção de esomeprazol é rápida, sendo os picos dos níveis plasmáticos atingidos cerca de 1-2 horas após a administração.

A biodisponibilidade absoluta é de 64% após administração de uma única dose de 40 mg e aumenta até 89% após administrações repetidas uma vez por dia.

Para 20 mg de esomeprazol os valores correspondentes são, respetivamente, de 50% e 68%. O volume de distribuição aparente em estado de equilíbrio, em indivíduos saudáveis, é de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. O esomeprazol apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 97%.

A ingestão de alimentos retarda e diminui a absorção de esomeprazol, no entanto, estes efeitos não têm influência significativa no efeito do esomeprazol na acidez intragástrica.

Metabolismo e excreção

O esomeprazol é completamente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A maior parte do metabolismo do esomeprazol é dependente da CYP2C19 polimórfica, responsável pela formação dos metabolitos hidróxi- e desmetil de esomeprazol. A parte restante depende de outra isoforma específica, a CYP3A4, responsável pela formação da sulfona de esomeprazol, o principal metabolito no plasma.

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. Estudou-se a farmacocinética do esomeprazol em doses até 40 mg duas vezes ao dia. A área sob a curva de concentração plasmática-tempo aumenta com administrações

repetidas de esomeprazol. Este aumento é dose-dependente mas resulta numa maior área sob a curva do que a esperada se o aumento fosse apenas proporcional à dose.

Esta dependência do tempo e da dose resulta de uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e depuração sistémica, provavelmente atribuída a uma inibição da enzima CYP2C19 pelo esomeprazol e/ou o seu metabolito sulfona. O esomeprazol é completamente eliminado do plasma entre as tomas, 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 fármaco original é detetado na urina.

Populações de doentes especiais

Cerca de $2.9 \pm 1.5\%$ da população não possui uma enzima CYP2C19 funcional, sendo denominados metabolizadores fracos. Nestes indivíduos, o metabolismo do esomeprazol é provavelmente catalisado sobretudo pela CYP3A4. Após administração de doses repetidas de 40 mg de esomeprazol, uma vez por dia, a área média sob a curva de concentração plasmática-tempo foi cerca de 100% maior nos fracos metabolizadores do que em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). Observou-se um aumento do pico médio das concentrações plasmáticas de aproximadamente 60%. Estes dados não têm implicações na posologia do esomeprazol.

O metabolismo de esomeprazol não é significativamente alterado em indivíduos idosos (71- 80 anos de idade). Após uma única dose de 40 mg de esomeprazol, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo é aproximadamente 30% mais elevada nas mulheres em comparação com os homens. Não se verifica qualquer diferença entre ambos os sexos após administrações repetidas uma vez por dia. Estes dados não têm implicações na posologia do esomeprazol.

Insuficiência hepática e renal

Compromisso funcional de órgãos

O metabolismo de esomeprazol em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada pode diminuir. A taxa metabólica é reduzida em doentes com disfunção hepática grave, dando origem a uma duplicação da área sob a curva da concentração plasmática-tempo de esomeprazol. Como tal, não devem ser administradas, em doentes com insuficiência grave, doses superiores a 20 mg. O esomeprazol ou os seus principais metabolitos não apresentam qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia. Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal. Dado que o rim é responsável pela excreção dos metabolitos do esomeprazol, mas não pela eliminação do composto original, não é previsível que o metabolismo de esomeprazol sofra qualquer alteração em doentes com insuficiência renal.

Pediatria

Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e 18 anos:

Após administrações repetidas de 20 e 40 mg de esomeprazol, a exposição total (AUC) e o tempo para se atingir a concentração plasmática máxima do fármaco (t_{max}) em

adolescente com idades compreendidas entre os 12 e 18 anos, foi similar aos adultos, em ambas as dosagens de esomeprazol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos pré-clínicos estabelecendo ponte com estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução, não revelaram qualquer perigo específico para o homem. Os estudos de carcinogenicidade realizados no rato com a mistura racémica demonstraram casos de hiperplasia das células ECL gástricas e carcinoides. Estes efeitos gástricos observados no rato resultam de uma hipergastrinémia pronunciada e mantida, secundária a uma diminuição da produção de ácido gástrico, e são observados no rato após um tratamento a longo prazo com inibidores da secreção ácida gástrica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Esferas de açúcar (Amido de milho e Sacarose)
Etilcelulose (10 cps)
Povidona K 90
Magnésio, óxido leve
Copolimero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1)
Ftalato de etilo
Talco
Laurilsulfato de sódio
Polissorbato 80
Celulose microcristalina siliciada
Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Copovidona (K 28)
Crospovidona (Tipo A)
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra
Macrogol 8000

Revestimento:

Sílica coloidal anidra
Hipromelose 15 cps
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol 8000

Tinta de Impressão (Opacode S-1-17823 black ink):

Verniz shellac

Óxido de ferro negro (E172)

Butanol

Hidróxido de amónio (28%)

Propilenoglicol (E1520)

Álcool isopropílico

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Validade após primeira abertura do frasco de HDPE: 100 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Frasco de HDPE: após primeira abertura, conservar a temperatura inferior a 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alu-Alu.

Frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças de PP e exsicante.

Embalagens contendo 14, 28 ou 56 comprimidos gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Administração através de tubo gástrico:

Introduza o comprimido numa seringa adequada e encha a seringa com cerca de 25 ml de água e aproximadamente 5 ml de ar. Para alguns tubos, é necessária uma dispersão em 50 ml de água para evitar que os grânulos entupam o tubo.

Agite imediatamente a seringa para dispersar o comprimido.

Segure na seringa com a ponta voltada para cima e verifique se a ponta não se encontra entupida pelos grânulos.

Acople a seringa ao tubo, mantendo a posição anterior.

Agite a seringa e volte-a com a ponta para baixo. Injete imediatamente 5-10 ml no tubo.

Inverta a seringa após a injeção, agitando (a seringa deve ser mantida com a ponta voltada para cima, para evitar o entupimento).

Volte a seringa para baixo e injete imediatamente outros 5-10 ml no tubo.
Repita este procedimento até esvaziar a seringa.
Encha a seringa com 25 ml de água e 5 ml de ar, repetindo o passo 5, se necessário, para lavar qualquer sedimento deixado na seringa. Para alguns tubos é necessário 50 ml de água.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daquimed - Comércio de Produtos Farmacêuticos, S.A.
Av. Associação Comercial e Industrial de Gondomar, n.º. 330
Zona Industrial da Portelinha
4510-688 Fânzeres
Portugal
Tel: +351 229363761
Fax: +351 229363763
E-mail: comercial@daquimed.com

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

Esomeprazol Daquimed, 20 mg, comprimido gastrorresistente:
N.º de registo: XXXXXX- 14 comprimidos, 20 mg, blister de Alu-Alu
N.º de registo: XXXXXX- 28 comprimidos, 20 mg, blister de Alu-Alu
N.º de registo: XXXXXX- 56 comprimidos, 20 mg, blister de Alu-Alu
N.º de registo: XXXXXX- 14 comprimidos, 20 mg, frasco de HDPE
N.º de registo: XXXXXX- 28 comprimidos, 20 mg, frasco de HDPE
N.º de registo: XXXXXX- 56 comprimidos, 20 mg, frasco de HDPE

Esomeprazol Daquimed, 40 mg, comprimido gastrorresistente:
N.º de registo: XXXXXX- 14 comprimidos, 40 mg, blister de Alu-Alu
N.º de registo: XXXXXX- 28 comprimidos, 40 mg, blister de Alu-Alu
N.º de registo: XXXXXX- 56 comprimidos, 40 mg, blister de Alu-Alu
N.º de registo: XXXXXX- 14 comprimidos, 40 mg, frasco de HDPE
N.º de registo: XXXXXX- 28 comprimidos, 40 mg, frasco de HDPE
N.º de registo: XXXXXX- 56 comprimidos, 40 mg, frasco de HDPE

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

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO