

## **Bula – AstraZeneca**

### **I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **NEXIUM<sup>®</sup>**

esomeprazol magnésio

20 mg e 40 mg

#### **FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS**

Comprimidos revestidos. Via oral. Embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos.

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 ANOS)**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>
esomeprazol magnésio triidratado.....	22,30 mg	ou 44,50 mg

(equivale a esomeprazol 20 mg ou 40 mg, respectivamente)

Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

Excipientes: monoestearato de glicerila, hiprolose, hipromelose, óxido férrico marrom-avermelhado, óxido férrico amarelo\*, estearato de magnésio, polimetacrílicocopolíacrilato de etila - acrilato de etila (1:1), celulose microcristalina, parafina sintética, macrogol, polissorbato 80, crospovidona, estearil fumarato de sódio, esferas de açúcar\*\*, talco, dióxido de titânio e ácido cítrico.

\* presente apenas no comprimido de 20 mg.

\*\* 28 mg para o comprimido de 20 mg e 30 mg para o comprimido de 40 mg.

### **II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**NEXIUM** reduz a produção de ácido no seu estômago, promovendo o desaparecimento dos sintomas como azia, dor epigástrica, regurgitação ácida e dor ou desconforto na parte superior do abdômen, causados por medicamentos usados para dor em geral ou inflamação.

Cicatrização de úlceras pépticas. Promove a cicatrização e prevenção das úlceras causadas por medicamentos para dor em geral ou inflamação.

#### **2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

**NEXIUM** é indicado para:

- Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, de doenças ácido pépticas e alívio dos sintomas como azia, regurgitação e dor epigástrica, causadas pelo retorno do conteúdo ácido do estômago para a garganta e úlceras causadas pela infecção provocada pela bactéria chamada *Helicobacter pylori*.

- Tratamento dos sintomas como dor e desconforto no estômago ou na parte superior do abdômen, e cicatrização e prevenção de úlceras, causados por medicamentos usados para dor em geral ou inflamação (anti-inflamatórios não hormonais).

- Tratamento de condições que levam a excesso de produção de ácido no estômago, incluindo tumores produtores de hormônios (síndrome de Zollinger-Ellison) e de causa desconhecida (hipersecreção idiopática).

- Manutenção da hemostasia (quando o organismo para de ter sangramento – hemorragia) e prevenção de ressangramento de úlceras gástrica e duodenal (lesões com sangramento, localizadas no estômago ou duodeno) após tratamento com **NEXIUM iv** (esomeprazol sódico).

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Contra-indicações**

Você não deve utilizar **NEXIUM** nas seguintes situações:

- Alergia ao esomeprazol, outros benzimidazóis (anti-helmínticos benzimidazólicos) ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

#### **Advertências**

Informe ao seu médico se durante o tratamento com **NEXIUM** você apresentar perda de peso sem dieta, vômitos, dificuldade para engolir alimentos, se você evacuar sangue vivo ou fezes escuras, tipo borra de café, e se houver suspeita ou presença de úlcera, pois o tratamento com **NEXIUM** pode aliviar esses sintomas e retardar o diagnóstico.

Informe também se estiver fazendo uso de algum medicamento anti-retroviral, como o atazanavir e o nelfinavir.

Se você tem problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase, você não deve tomar este medicamento.

**NEXIUM** deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes com problemas graves no fígado ou nos rins.

Não se espera que **NEXIUM** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

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

Como não há dados disponíveis quanto à excreção de esomeprazol no leite materno, **NEXIUM** não deve ser usado durante a amamentação.

#### **Interações medicamentosas**

**NEXIUM** deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes que estão tomando os seguintes medicamentos: para o tratamento de infecções fúngicas (itraconazol e cetoconazol), ansiedade (diazepam), epilepsia (fenitoína), coagulação do sangue (varfarina), acelerar a motilidade do estômago (cisaprida), tratamento da Aids (atazanavir, nelfinavir e saquinavir) e tratamentos com amoxicilina, quinidina, naproxeno, rofecoxibe, claritomicina e voriconazol, pois estes medicamentos podem ter seu efeito alterado pelo uso concomitante de **NEXIUM**.

**A experiência clínica em crianças abaixo de 12 anos de idade é limitada. Deverá ser utilizado nesta faixa etária somente a critério médico.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

#### 4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

##### Aspecto físico

**NEXIUM** é apresentado da seguinte maneira:

- **NEXIUM** 20 mg: comprimidos alongados e de cor rosa clara.
- **NEXIUM** 40 mg: comprimidos alongados e de cor rosa.

##### Características organolépticas

Ver aspecto físico.

##### Dosagem

###### Adultos

Nos casos em que houver erosões no esôfago (esofagite erosiva) provocada pelo refluxo gastroesofágico a dose recomendada é de 40 mg uma vez ao dia, variando de 4 a 8 semanas, dependendo da gravidade da doença ou da sua resposta ao tratamento.

Para evitar que a doença retorne, a dose usual de **NEXIUM** é de 20 mg uma vez ao dia.

A dose usual para o tratamento dos sintomas da doença do refluxo gastroesofágico como azia, regurgitação ácida e dor epigástrica, quando não há esofagite, é de 20 mg uma vez ao dia. Se os sintomas não desaparecerem após 4 semanas, você deverá procurar o seu médico.

A dose usual para o tratamento dos sintomas, como dor e desconforto no estômago ou na parte superior do abdômen, causados por medicamentos usados para dor em geral ou inflamação (antiinflamatórios não hormonais) é de 20 mg uma vez ao dia. Se os sintomas não desaparecerem após 4 semanas, você deverá procurar o seu médico.

A dose usual para cicatrização das úlceras causadas por medicamentos para dor em geral ou inflamação é de 20 mg uma vez ao dia, porém seu médico poderá recomendar doses de 40 mg uma vez ao dia, variando de 4 a 8 semanas, dependendo da gravidade da doença ou da sua resposta ao tratamento.

A dose usual para a prevenção das úlceras causadas por medicamentos para dor em geral ou inflamação (antiinflamatórios não hormonais) é de 20 mg uma vez ao dia.

A dose usual para o tratamento da úlcera causada pela infecção provocada pela bactéria chamada *Helicobacter pylori* é de **NEXIUM** 20 mg duas vezes ao dia, juntamente com antibióticos que serão recomendados pelo seu médico. O tempo de tratamento dura em média 1 semana. Esse tratamento favorece a cicatrização, pois ele elimina a bactéria e impede que a úlcera retorne.

A dose usual para o tratamento de condições que levam a excesso de produção de ácido no estômago, incluindo tumores produtores de hormônios (síndrome de Zollinger-Ellison) e de causa desconhecida (hipersecreção idiopática) é de 40 mg duas vezes ao dia. Seu médico poderá ajustar a dose de acordo com a sua necessidade e também decidir por quanto tempo você deverá tomar o medicamento.

A dose usual para a manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástrica e duodenal após tratamento com **NEXIUM iv** é de 40 mg uma vez ao dia por 4 semanas.

#### **Crianças de 12- 18 anos**

Nos casos em que houver erosões no esôfago (esofagite erosiva), provocada pelo refluxo gastroesofágico, a dose recomendada é de 40 mg uma vez ao dia, variando de 4 a 8 semanas, dependendo da gravidade da doença ou da sua resposta ao tratamento.

A dose usual para o tratamento dos sintomas como azia, dor epigástrica e regurgitação é de 20 mg uma vez ao dia. Se os sintomas não desaparecerem após 4 semanas, você deverá procurar o seu médico.

O tratamento com **NEXIUM** para crianças (12 – 18 anos) deve ser limitado a 8 semanas.

Em pacientes com problemas nos rins não é necessário ajuste de dose. No entanto, pacientes com problemas graves nos rins devem ser tratados com precaução.

Em pacientes com problemas de leve a moderado no fígado não é necessário ajuste de dose. No entanto, em pacientes com problemas graves no fígado uma dose de 20 mg ao dia não deve ser excedida.

#### **Como usar**

**NEXIUM** deve ser administrado por via oral, com líquido. **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

Se você tiver dificuldade para engolir o comprimido você poderá colocá-lo em meio copo de água sem gás (não se deve usar outro líquido), mexendo até o comprimido se desintegrar. Se persistirem pequenos grânulos (resíduos) aderidos à parede do copo, adicionar um pouco de água, mexer e tomar, ou administrar o conteúdo por sonda naso-enteral (SNE) em até 30 minutos.

**Os pequenos grânulos (resíduos) não devem ser mastigados ou esmagados.**

Caso você esqueça de tomar uma dose de **NEXIUM**, deve tomá-lo assim que lembrar, mas se estiver próximo ao horário da próxima dose, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual. Nunca se deve tomar uma dose dobrada para compensar uma dose perdida.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

#### **5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso de esomeprazol:

- **Comuns:** dor de cabeça, dor na barriga, diarreia, gases, enjôo, vômito e prisão de ventre.
- **Incomuns:** inchaço periférico, dificuldade para dormir, tontura, sensação de queimação/dormência na pele, sonolência, vertigem, boca seca, aumento da quantidade das enzimas do fígado (este efeito só pode ser visto quando um exame de

- sangue é realizado) e reações na pele (dermatite, coceira, urticária e erupções na pele).
- **Raras:** diminuição dos glóbulos brancos do sangue (leucopenia), diminuição das células de coagulação no sangue (trombocitopenia), reações de hipersensibilidade ao medicamento (inchaço, reação/choque anafilático), diminuição de sódio no sangue (hiponatremia), agitação, confusão, depressão, desordens do paladar, visão turva, broncoespasmo, inflamação na mucosa da boca (estomatite), infecção gastrointestinal fúngica (candidíase gastrointestinal), inflamação do fígado (hepatite) com ou sem icterícia (presença de coloração amarela na pele e nos olhos), queda de cabelo, sensibilidade da pele à luz (fotossensibilidade), dores nas articulações, dor muscular, mal-estar, aumento da transpiração e febre.
  - **Muito raras:** ausência ou número insuficiente de glóbulos brancos granulócitos no sangue (agranulocitose), diminuição de células do sangue (pancitopenia), agressividade, alucinações, comprometimento da função do fígado, encefalopatia hepática, desordens graves na pele (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), fraqueza muscular, inflamação do rim e aumento das mamas em homens.

## 6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Em caso de administração de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita, você deve contatar imediatamente o médico.

Não existe tratamento específico para o caso de superdosagem com **NEXIUM**.

Doses de 80 mg de **NEXIUM** não apresentaram complicações.

## 7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

**NEXIUM** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cada comprimido de **NEXIUM** contém esomeprazol magnésio triidratado distribuído, juntamente aos excipientes, em aproximadamente 1.000 microgrânulos gastro-resistentes. Os comprimidos se dispersam no estômago mas o revestimento gastro-resistente dos microgrânulos garante que **NEXIUM** esteja protegido até alcançar o intestino delgado, onde é absorvido.

#### 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. 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<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase - a bomba de prótons, inibindo as secreções ácidas basal e estimulada.

#### Propriedades Farmacocinéticas

##### Absorção e distribuição

O esomeprazol é instável em meio ácido, sendo administrado oralmente em grânulos de revestimento entérico. A conversão *in vivo* para o isômero-R é insignificante. A absorção de esomeprazol é rápida, com níveis de pico plasmático ocorrendo aproximadamente em 1-2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta é de 64% após uma dose única de 40 mg e aumenta para 89% após a administração de dose única diária repetida. Para esomeprazol 20 mg os valores correspondentes são 50% e 68%, respectivamente. 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%.

A ingestão de alimentos retarda e diminui a absorção de esomeprazol, porém não influencia significativamente o efeito de esomeprazol sobre a acidez intragástrica.

#### *Metabolismo e excreção*

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

Os parâmetros abaixo refletem principalmente a farmacocinética em indivíduos com uma enzima funcional CYP2C19, metabolizadores extensivos.

A depuração plasmática total é de 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 de cerca de 1,3 horas após doses repetidas uma vez ao dia. A área sob a curva (AUC) de concentração plasmática vs. tempo, 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 tempo e dose é devido a uma redução do metabolismo de primeira passagem e 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 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 excretado como metabólito na urina e o restante pelas fezes. Menos que 1% do fármaco inalterado é encontrado na urina.

#### *Populações de pacientes especiais*

Aproximadamente 3% da população não tem a enzima funcional CYP2C19 e são chamados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos, o metabolismo de esomeprazol é provável e principalmente catalisado pelo CYP3A4. Após a administração repetida de uma vez ao dia de 40 mg de esomeprazol, a média da AUC de concentração plasmática vs. tempo, foi aproximadamente 100% mais elevada nos metabolizadores fracos do que nos indivíduos que têm uma enzima funcional CYP2C19 (metabolizadores extensivos). A média do pico das concentrações plasmáticas apresentaram um aumento de cerca de 60%.

Estas descobertas não têm implicações na posologia de esomeprazol.

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

Após a administração 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 masculino e feminino após administração única diária repetida. Estas descobertas não têm implicações na posologia de esomeprazol.

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 AUC de concentração plasmática vs. tempo de esomeprazol. Portanto, não se deve exceder um máximo de 20 mg em pacientes com insuficiência hepática grave. O esomeprazol ou seus metabólitos principais não mostram qualquer tendência de acúmulo com a dosagem de uma vez ao dia.

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 função renal deficiente.

Após administração de doses repetidas de 20 mg e 40 mg de esomeprazol, a exposição total (AUC) e o tempo para alcançar a concentração plasmática máxima do fármaco (t<sub>max</sub>), em pacientes de 12 a 18 anos, foi similar à de adultos para ambas as doses de esomeprazol.

#### **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 repetida, genotoxicidade e toxicidade para reprodução. Os estudos de carcinogenicidade em ratos com a mistura racêmica apresentaram hiperplasia de células enterocromafins gástricas e carcinóides. Esses efeitos gástricos em ratos são o resultado da hipergastrinemia pronunciada e constante, secundária à produção reduzida do ácido gástrico, e são observados após o tratamento prolongado em ratos com inibidores da bomba de prótons.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Efeito na secreção ácida gástrica**

Após a dose oral com 20 mg e 40 mg de esomeprazol, o início do efeito ocorre em uma hora. Após a administração repetida de 20 mg de esomeprazol, uma vez ao dia, por cinco dias, o pico médio de produção de ácido após a estimulação de pentagastrina é reduzido em 90%, quando medido 6-7 horas após a dosagem, no quinto dia.

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 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) sintomáticos. As proporções de pacientes que mantiveram um pH intragástrico maior que 4 por pelo menos 8, 12 e 16 horas, respectivamente, para 20 mg de esomeprazol foram 76%, 54% e 24%. As proporções correspondentes para 40 mg de esomeprazol foram 97%, 92% e 56%.

Usando a AUC (área sob a curva) como um parâmetro substituto para a concentração plasmática, foi mostrada uma relação entre a inibição da secreção ácida e exposição.

### **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.

O tratamento de uma semana com 20 mg de esomeprazol duas vezes ao dia e antibióticos adequados, resultam em erradicação bem sucedida do *Helicobacter pylori* em aproximadamente 90% dos pacientes.

Após o tratamento de erradicação por uma semana, não há necessidade da monoterapia subsequente com drogas anti-secretoras para a cicatrização efetiva de úlcera e para o desaparecimento dos sintomas de úlceras duodenais não complicadas.

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 764 pacientes receberam 80 mg por infusão intravenosa contínua em bolus **de NEXIUM iv** por 71,5 horas, seguido por tratamento contínuo com **NEXIUM 40 mg**, por via oral, por 27 dias. Aos 7 e 30 dias pós-tratamento, a ocorrência de ressangramento foi de 7,2% no grupo tratamento vs 12,9% no grupo placebo e 7,7% vs 13,6 %, respectivamente.

#### **Outros efeitos relacionados com a inibição ácida**

Durante o tratamento com substâncias anti-secretoras, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida.

Um número aumentado de células enterocromafins, possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, foi observado em alguns pacientes durante tratamento a longo prazo com esomeprazol.

Foi relatado que durante o tratamento prolongado com drogas anti-secretoras 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.

Com a acidez gástrica reduzida devido à qualquer meio, incluindo 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 à um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais, como *Salmonella* e *Campylobacter*.

#### **Estudos clínicos comparativos**

Em cinco estudos cruzados, o perfil do pH intragástrico em 24 horas com esomeprazol 40 mg oral, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg e rabeprazol 20 mg uma vez ao dia foi avaliado em 24 pacientes com Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) sintomáticos. 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 comparados). 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 ( $p < 0,05$ ).



### **Pacientes que precisam de terapia contínua com antiinflamatórios não hormonais (AINH)**

*Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados à terapia com antiinflamatórios não hormonais (AINH):*

**NEXIUM** foi significativamente melhor que o placebo no tratamento dos sintomas gastrointestinais altos em pacientes usando tanto AINHs não seletivos ou COX-2 seletivos.

*Cicatrização de úlceras gástricas associadas ao tratamento com antiinflamatórios não hormonais (AINH):*

**NEXIUM** foi significativamente melhor que a ranitidina na cicatrização de úlceras gástricas em pacientes usando AINHs, incluindo AINHs COX-2 seletivos.

*Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapia com antiinflamatórios não hormonais (AINH) em pacientes de risco:*

**NEXIUM** foi significativamente melhor que o placebo na prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas ao tratamento com AINHs em pacientes usando AINHs, incluindo os COX-2 seletivos.

**NEXIUM** também foi significativamente melhor que o placebo na prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes usando baixas doses de ácido acetilsalicílico.

### **3. INDICAÇÕES**

**NEXIUM** é indicado para o tratamento de doenças ácido pépticas e alívio dos sintomas de azia, regurgitação ácida e dor epigástrica. **NEXIUM** também é efetivo para a erradicação de *Helicobacter pylori* quando associado com os antibióticos corretos.

- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE):
  - Tratamento da esofagite de refluxo erosiva.
  - Tratamento de manutenção para prevenir a recidiva de esofagite.
  - Tratamento dos sintomas da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), tais como: pirose/azia (queimação retroesternal), regurgitação ácida e dor epigástrica.
- Pacientes que precisam de terapia contínua com antiinflamatórios não hormonais (AINH):
  - Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados à terapia com AINH.
  - Cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapia com AINH, incluindo COX-2 seletivos.
  - Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas ao tratamento com AINH, incluindo COX-2 seletivos, em pacientes de risco.
- Tratamento da úlcera duodenal associada ao *Helicobacter pylori*.
- Erradicação de *Helicobacter pylori* em associação com um tratamento antibacteriano adequado.
- Condições patológicas hipersecretoras incluindo síndrome de Zollinger-Ellison e hipersecreção idiopática.
- Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástrica e duodenal após tratamento com **NEXIUM iv** (esomeprazol sódico).

### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Hipersensibilidade conhecida ao esomeprazol, benzoimidazóis substituídos ou a qualquer outro componente da formulação.

## 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

### Modo de Usar

Os comprimidos revestidos de **NEXIUM** devem ser administrados inteiros por via oral, com líquido. **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

Nos casos de pacientes com dificuldade para deglutir, o comprimido pode ser disperso em meio copo de água sem gás (não se deve usar outro líquido), mexendo até o comprimido se desintegrar. A dispersão deve ser ingerida ou administrada através de sonda naso-enteral (SNE) em até 30 minutos. Se persistirem microgrânulos aderidos à parede do copo, adicionar um pouco de água, mexer e ingerir, ou administrar por SNE o seu conteúdo.

**Os microgrânulos não devem ser mastigados ou esmagados.**

### Cuidados de conservação depois de aberto

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

## 6. POSOLOGIA

### Adultos

- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE):
  - Tratamento da esofagite de refluxo erosiva: 40 mg uma vez ao dia por 4 semanas. Um tratamento adicional de 4 semanas é recomendado para pacientes com esofagite não cicatrizada ou que apresentam sintomas persistentes.
  - Tratamento de manutenção para prevenir a recidiva em pacientes com esofagite: 20 mg uma vez ao dia.
  - Tratamento dos sintomas da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), tais como, pirose/azia (queimação retroesternal), regurgitação ácida e dor epigástrica: 20 mg uma vez ao dia para os pacientes que não apresentam esofagite. Se o controle dos sintomas não for obtido após 4 semanas, o paciente deve ser investigado. Uma vez resolvidos os sintomas da DRGE, o controle dos sintomas pode ser obtido usando-se **NEXIUM** na dose de 20 mg/dia, quando necessário. Em pacientes de risco tratados com AINH, o controle dos sintomas utilizando-se um tratamento sob demanda, não é recomendado.
- Pacientes que precisam de terapia contínua com antiinflamatórios não hormonais (AINH):
  - Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados à terapia com AINH: 20 mg uma vez ao dia em pacientes que precisam de terapia com AINH. Se os sintomas não forem controlados após 4 semanas, o paciente deve ser investigado.
  - Cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapia com AINH: a dose usual é de 20 mg uma vez ao dia por 4 a 8 semanas. Alguns pacientes podem precisar da dose de 40 mg, uma vez ao dia, por 4 a 8 semanas.
  - Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapia com AINH em pacientes de risco: 20 mg uma vez ao dia.
- Tratamento da úlcera duodenal associada ao *Helicobacter pylori*/erradicação do *Helicobacter pylori*: 20 mg de **NEXIUM** com 1 g de amoxicilina e 500 mg de claritromicina, todos duas vezes ao dia, por 7 dias. Não há necessidade da continuidade do tratamento com drogas anti-secretoras para a cicatrização e resolução dos sintomas de úlcera.
- Condições patológicas hipersecretoras incluindo síndrome de Zollinger-Ellison e hipersecreção idiopática:

- A dose inicial recomendada é de 40 mg de **NEXIUM** duas vezes ao dia. O ajuste de dose deve ser individualizado e o tratamento continuado pelo tempo indicado clinicamente. Doses até 120 mg foram administradas duas vezes ao dia.
- Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástricas e duodenais após tratamento com **NEXIUM iv** (esomeprazol sódico):
  - 40 mg uma vez ao dia por 4 semanas. O período do tratamento oral deve ser precedido por terapia de supressão ácida com **NEXIUM iv** 80 mg administrado por infusão em bolus por 30 minutos, seguido por uma infusão intravenosa contínua de 8 mg/h administrada durante 3 dias.

### **Crianças 12-18 anos**

- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE):
  - Tratamento da esofagite de refluxo erosiva: 40 mg uma vez ao dia por 4 semanas. Um tratamento adicional de 4 semanas é recomendado para os pacientes com esofagite não cicatrizada ou aqueles que apresentam sintomas persistentes.
  - Tratamento dos sintomas da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE): 20 mg uma vez ao dia para os pacientes que não apresentam esofagite. Se o controle dos sintomas não for obtido após 4 semanas, o paciente deve ser investigado. Uma vez resolvidos os sintomas da DRGE, **NEXIUM** pode ser usado na dose de 20 mg/dia e sob supervisão médica.
  - O tratamento com **NEXIUM** para crianças (12 – 18 anos) deve ser limitado a 8 semanas.

Cada comprimido de **NEXIUM** contendo esomeprazol magnésio triidratado 22,3 mg e 44,6 mg, equivale a, respectivamente, esomeprazol 20 mg e 40 mg.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de **NEXIUM**, deve-se tomá-lo assim que lembrar, mas se estiver próximo ao horário da próxima dose, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

**Crianças:** **NEXIUM** não deve ser usado em crianças menores de 12 anos, pois não há dados disponíveis.

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

**Insuficiência hepática:** não é necessário ajuste de dose para os pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Para os pacientes com insuficiência hepática grave, uma dose máxima diária de 20 mg de **NEXIUM** não deve ser excedida.

**Idosos:** não é necessário ajuste de dose para idosos.

## **7. ADVERTÊNCIAS**

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 **NEXIUM** pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

Os pacientes sob tratamento prolongado (particularmente aqueles tratados por mais de um ano) devem ser mantidos sob supervisão médica constante.

Pacientes em tratamento de uso conforme a necessidade devem ser instruídos a contatar o seu médico se os seus sintomas mudarem de característica. Quando prescrever **NEXIUM** para uso quando necessário, as implicações de interações com outros medicamentos, devido à oscilações nas concentrações plasmáticas de esomeprazol, devem ser consideradas.

Quando prescrever **NEXIUM** para erradicação de *Helicobacter pylori*, deve-se considerar possíveis interações medicamentosas para todos os componentes da terapia tripla. A claritromicina é um potente inibidor do CYP3A4 e, portanto, as contra-indicações e interações da claritromicina devem ser consideradas quando a terapia tripla é utilizada em pacientes tratados concomitantemente com outros fármacos metabolizados via CYP3A4, como a cisaprida.

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

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem receber este medicamento.

**Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática grave, ver item Posologia.**

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** não se espera que **NEXIUM** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

#### **Uso durante a gravidez e lactação:**

Categoria de risco na gravidez: B.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Estão disponíveis dados clínicos limitados para o esomeprazol em gestantes sob exposição. 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 foram realizados estudos em lactantes. Portanto, **NEXIUM** não deve ser usado durante a amamentação.

## **8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Ver item Posologia.

## **9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Efeitos de esomeprazol na farmacocinética de outros fármacos**

Como ocorre com outros inibidores da bomba de prótons, a acidez intragástrica reduzida durante o tratamento com **NEXIUM** pode elevar ou reduzir a absorção das substâncias se o mecanismo da absorção for influenciado pelos níveis da acidez gástrica. Em comum com o uso de outros inibidores da secreção ácida ou antiácidos, a absorção de cetoconazol e itraconazol pode diminuir durante o tratamento com esomeprazol.

O esomeprazol inibe sua principal enzima de metabolização, CYP2C19. A administração concomitante de 30 mg de esomeprazol resultou em uma redução de 45% da depuração de diazepam, um substrato do CYP2C19. É improvável que essa interação tenha relevância clínica. A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 13% nos níveis plasmáticos de fenitoína em pacientes epiléticos; o ajuste de dose não foi necessário neste estudo. A administração 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 tem sido relatados casos clinicamente significativos de elevação do INR durante o tratamento concomitante com a varfarina. É recomendado monitoramento cuidadoso quando o tratamento com a varfarina ou outros derivados cumarínicos é iniciado ou finalizado.

Em indivíduos saudáveis, a administração 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 nenhuma 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.

Foi relatada a interação de omeprazol com alguns fármacos anti-retrovirais. Não são conhecidos a importância clínica e os mecanismos dessas interações relatadas. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção do fármaco anti-retroviral. Outros possíveis mecanismos de interação são via CYP2C19. Para alguns fármacos anti-retrovirais, como atazanavir e nelfinavir, níveis séricos reduzidos foram relatados quando administrados juntamente com omeprazol e administração concomitante não é recomendada. Para outros fármacos anti-retrovirais, como saquinavir, níveis séricos elevados foram relatados. Existem também alguns fármacos anti-retrovirais 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 com esomeprazol e fármacos anti-retrovirais, 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 (AINH não seletivo) ou rofecoxibe (AINH COX-2 seletivo), não identificaram interação clinicamente relevante.

#### **Efeitos de outros fármacos na farmacocinética de esomeprazol**

O esomeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4. A administração concomitante de esomeprazol e um inibidor CYP3A4, claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), resultou em uma duplicação da exposição (AUC) ao esomeprazol. A administração concomitante do esomeprazol e um inibidor combinado de CYP2C19 e CYP3A4, como o voriconazol, pode resultar em uma maior duplicação da exposição ao esomeprazol. Entretanto, o ajuste da dose de **NEXIUM** não é necessário em qualquer uma destas situações.

### **10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

As seguintes definições de frequência são utilizadas: comum ( $\geq 1/100$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ ) e muito rara ( $< 1/10000$ ).

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

**Desordens do sangue e sistema linfático**

Rara: leucopenia e trombocitopenia.

Muito rara: agranulocitose e pancitopenia.

**Desordens do sistema imune**

Rara: reações de hipersensibilidade, como por exemplo, angioedema, reação/choque anafilático.

**Desordens do metabolismo e nutrição**

Incomum: edema periférico.

Rara: hiponatremia.

**Desordens psiquiátricas**

Incomum: insônia.

Rara: agitação, confusão e depressão.

Muito rara: agressividade e alucinação.

**Desordens do Sistema Nervoso**

Comum: cefaléia.

Incomum: tontura, parestesia e sonolência.

Rara: distúrbios do paladar.

**Desordens visuais**

Rara: visão turva.

**Desordens do labirinto e audição**

Incomum: vertigem.

**Desordens respiratórias, torácica e do mediastino**

Rara: broncoespasmo.

**Desordens gastrointestinais**

Comum: dor abdominal, diarreia, flatulência, náuseas/vômitos e constipação.

Incomum: boca seca.

Rara: estomatite e candidíase gastrointestinal.

**Desordens hepatobiliares**

Incomum: aumento das enzimas hepáticas.

Rara: hepatite com ou sem icterícia.

Muito rara: insuficiência hepática e encefalopatia hepática.

**Desordens da pele e tecido subcutâneo**

Incomum: dermatite, prurido, urticária e *rash*.

Rara: alopecia e fotossensibilidade.

Muito rara: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

**Desordens músculo-esquelético, do tecido conectivo e ossos**

Rara: artralgia e mialgia.

Muito rara: fraqueza muscular.

**Desordens renais e urinárias**

Muito rara: nefrite intersticial.

**Desordens do sistema reprodutivo e mamas**

Muito rara: ginecomastia.

**Desordens gerais e do local de aplicação**

Rara: mal-estar, hiperidrose e febre.

**11. SUPERDOSE**

Os sintomas descritos com relação à superdosagem deliberada de **NEXIUM** (experiência limitada de doses com mais de 240 mg/dia) são transitórios. Doses únicas de 80 mg de esomeprazol não apresentaram intercorrências. Não se conhece antídoto específico. O esomeprazol liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e, portanto, não é dializável. Em caso de superdosagem, o tratamento deve ser sintomático e medidas de suporte gerais devem ser utilizadas.

**12. ARMAZENAGEM**

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

**IV) DIZERES LEGAIS**

ANVISA/MS - 1.1618.0105

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje – Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

NEX004

Logo do SAC: 0800-014 55 78