ESMOG

esomeprazol magnésico tri-hidratado

EMS S/A

Comprimido revestido de liberação retardada

20 mg e 40 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ESMOG
esomeprazol magnésico tri-hidratado
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagem contendo 7, 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos de liberação retardada de ESMOG 20 mg ou 40 mg.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de liberação retardada de ESMOG 20 mg contém:
esomeprazol magnésico tri-hidratado** .....22,3 mg
Excipiente** q.s.p. ..... 1 com rev lib retard
* Equivalente a 20 mg de esomeprazol.
** lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose + triacetina + dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila + talco + dióxido de silício + bicarbonato de sódio + laurilsulfato de sódio, macrogol e simeticona.

Cada comprimido revestido de liberação retardada de ESMOG 40 mg contém:
esomeprazol magnésico tri-hidratado* .....44,5 mg
Excipientes** q.s.p. ..... 1 com rev lib retard
* Equivalente a 40 mg de esomeprazol.
**lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose + triacetina + dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila + talco + dióxido de silício + bicarbonato de sódio + laurilsulfato de sódio, macrogol e simeticona.

II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
ESMOG é indicado para o tratamento de doenças ácido-pépticas e alívio dos sintomas de azia, regurgitação ácida e dor epigástrica.

- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE):
  - Tratamento da esofagite de refluxo erosiva.
  - Tratamento de manutenção para prevenir a recidiva de esofagite.
  - Tratamento dos sintomas da DRGE, tais como: pirose/azia (queimação retroesternal), regurgitação ácida e dor epigástrica.
- Pacientes que precisam de tratamento contínuo com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE):
  - Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados ao tratamento com AINE.
  - Cicatrização de úlceras gástricas associadas ao tratamento com AINE, incluindo COX-2 seletivos.
  - Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas ao tratamento com AINE, incluindo COX-2 seletivos, em pacientes de risco.
- Tratamento da úlcera duodenal associada a *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 esomeprazol sódico.

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 (Andersson T et al. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(10): 1563-9).
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. 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 a exposição (Lind T et al. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:861-7).

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 (Richter JE et al. Am J Gastroenterol 2001; 96(3): 656-65).
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 (Nader F et al. GED 2005; 24(1): 21-9).
Após o tratamento de erradicação por uma semana, não há necessidade da monoterapia subsequente com fármacos antissecretores para a cicatrização efetiva de úlcera e para o desaparecimento dos sintomas de úlceras duodenais não complicadas (Tulassay Z *et al.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:1457-65).
Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 764 pacientes receberam 80 mg por infusão intravenosa contínua em bolus de esomeprazol sódico por 71,5 horas, seguido por tratamento contínuo com ESMOG 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 (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. Também aumenta a cromogranina A (CgA) devido à diminuição da acidez gástrica. O nível aumentado de CgA pode interferir nas

investigações de tumores neuroendócrinos. Relatos na literatura indicam que o tratamento com inibidor de bomba de próton 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. Os achados não são considerados de relevância clínica.
Foi relatado que durante o tratamento prolongado com drogas antissecretoras cistos glandulares 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 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 de esomeprazol 40 mg oral, 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 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 comparativamente aos outros inibidores da bomba de prótons ($p < 0,05$) (Miner P Jr. et al. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2616-20).

Pacientes que precisam de tratamento contínuo com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE)
Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados ao tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE):
ESMOG foi significativamente melhor que o placebo no tratamento dos sintomas gastrointestinais altos em pacientes usando tanto AINEs não-seletivos ou COX-2 seletivos (Hawkey CJ *et al*. Gut 2003; 52(Suppl 6): A226, Abs WED-G-253).
Cicatrização de úlceras gástricas associadas ao tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE):
ESMOG foi significativamente melhor que a ranitidina na cicatrização de úlceras gástricas em pacientes usando AINEs, incluindo AINEs COX-2 seletivos (Goldstein JL *et al*.Gastroenterology 2004; 126(4 suppl 2): A610, Abs W1310).
Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapia com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) em pacientes de risco:
ESMOG foi significativamente melhor que o placebo na prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas ao tratamento passado ou atual com AINEs, incluindo os COX-2 seletivos (Yeomans ND *et al*.Gastroenterology 2004; 126(4 suppl 2): A604 Abs W1278).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Cada comprimido de ESMOG contém esomeprazol magnésico tri-hidratado distribuído, juntamente aos excipientes.
Os comprimidos se dispersam no estômago, mas o revestimento gastro-resistente garante que ESMOG 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 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
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 hidróxi e desmetila, metabólitos do 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 em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional, 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 de concentração plasmática versus tempo (AUC) aumenta com a administração repetida de esomeprazol. Esse aumento é dose-dependente e resulta em uma relação dose/ASC não linear após administração repetida. Essa dependência em relação ao tempo e à 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 são excretados como metabólito na urina e o restante pelas fezes. Menos que 1% do fármaco inalterado é encontrado na urina.
Populações especiais de pacientes 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 pelo CYP3A4. Após administração repetida de uma vez ao dia de 40 mg de esomeprazol, a média da AUC foi aproximadamente 100% mais elevada nos metabolizadores fracos do que nos indivíduos que têm enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). A média do pico das concentrações plasmáticas (Cmax) apresentou 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, 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 do 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 (tmax), 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 carcinoides. 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.
Não houve toxicidade e/ou outros efeitos inesperados após o tratamento com esomeprazol em ratos ou cães, desde o período neonatal, durante a amamentação e após o desmame, em comparação com aqueles previamente observados em animais adultos. Tampouco houve qualquer ocorrência indicando que os animais em idade neonatal/juvenil são mais suscetíveis a alterações proliferativas na mucosa gástrica após o tratamento com esomeprazol. Portanto, não houve indícios nesses estudos de toxicidade juvenil que indiquem qualquer risco específico na população pediátrica.

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

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 ESMOG 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 caso os seus sintomas mudem de característica. Quando prescrever ESMOG para uso quando necessário, as implicações de interações com outros medicamentos, devido às oscilações nas concentrações plasmáticas de esomeprazol, devem ser consideradas.
Quando prescrever ESMOG para erradicação de *Helicobacter pylori*, devem ser consideradas as possíveis interações medicamentosas para todos os componentes da terapia tripla. A claritromicina é um potente inibidor do CYP3A4 e, portanto, as contraindicações 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. 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 metabólito ativo do clopidogrel em média de 40%, 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).
Alguns estudos observacionais publicados sugerem que a terapia com inibidores da bomba de protons (IBP), pode estar associada a um pequeno aumento do risco de fraturas relacionadas com a 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 superiores a 12 anos) não houve indícios 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 de osteoporose ou fraturas relacionadas à osteoporose tenham um acompanhamento clínico adequado, de acordo com as diretrizes clínicas atuais para estas condições.
Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem receber este medicamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não se espera que ESMOG afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.
Categoria de risco para a 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 foram realizados estudos em lactantes. Portanto, o ESMOG não deve ser usado durante a amamentação.

6. 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 esomeprazol pode elevar ou reduzir a absorção das substâncias quando esta é pH dependente. Assim como outros fármacos que reduzem a acidez intragástrica, a absorção de fármacos como cetoconazol, itraconazol e erlotinibe pode diminuir enquanto a absorção de fármacos 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% (em até 30% para cada 2 entre 10 indivíduos).
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 têm 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.
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 metabólito 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%.
No entanto, é incerta a importância da extensão clínica desta interação. Um estudo prospectivo, randomizado (mas incompleto), em mais de 3760 pacientes, comparando placebo com omeprazol 20 mg em pacientes tratados com clopidogrel e AAS 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 risco aumentado para o resultado cardiovascular adverso quando clopidogrel e IBP, 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 administrado em conjunto com um inibidor de bomba de próton (IBP).
Quando clopidogrel foi administrado em conjunto a uma combinação de dose fixa de esomeprazol 20 mg) + AAS (81mg) comparado ao clopidogrel isolado em um estudo em voluntários saudáveis, houve uma diminuição da exposição de quase 40% do metabólito ativo de clopidogrel. No entanto, os níveis máximos de inibição (ADP induzida) de agregação plaquetária 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 CYP 2C19. O omeprazol, administrado em doses de 40 mg em indivíduos sadios em um estudo cruzado, aumentou C_{max} e AUC de cilostazol em 18% e 26% respectivamente, e de um de seus metabólitos ativos em 29% e 69% respectivamente.
Em indivíduos sadios, a administração concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 32% na AUC e um prolongamento de 31% da meia-vida de eliminação (t½), 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.
A administração concomitante de esomeprazol tem sido relacionada ao aumento do nível sérico de tacrolimo.
Quando administrado junto com 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.
Foi relatada a interação de omeprazol com alguns fármacos antirretrovirais. A importância clínica e os mecanismos responsáveis por essas interações relatadas não são 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 administrados juntamente com omeprazol e, portanto, a administração concomitante não é recomendada. Para outros fármacos antirretrovirais, como o 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 com 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 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 da CYP2C19 e CYP3A4, como o voriconazol, pode resultar em mais do que uma duplicação da exposição ao esomeprazol. Entretanto, o ajuste da dose de ESMOG não é necessário em qualquer uma destas situações.
Fármacos conhecidos por induzirem a CYP2C19 ou a CYP3A4, ou ambos (tais como rifampicina e erva de São João [*Hypericum perforatum*]) podem levar à redução dos níveis séricos de esomeprazol devido ao aumento do metabolismo de esomeprazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15ºC e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
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.

ESMOG é apresentado da seguinte maneira:
ESMOG 20 mg e 40 mg: comprimido revestido na cor rosa, circular, biconvexo e liso.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Os comprimidos de ESMOG devem ser administrados inteiros, por via oral, com líquido.

ESMOG pode ser administrado com ou sem alimentos.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

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 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 ESMOG na dose de 20 mg/dia, quando necessário.
Em pacientes de risco tratados com AINE, o controle dos sintomas utilizando-se um tratamento sob demanda, não é recomendado.
• Pacientes que precisam de tratamento contínuo com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE):
- Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados ao tratamento com AINE: 20 mg uma vez ao dia em pacientes que precisam de tratamento com AINE. Se os sintomas não forem controlados após 4 semanas, o paciente deve ser investigado.
- Cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapia com AINE: 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 AINE em pacientes de risco: 20 mg uma vez ao dia.
• Tratamento da úlcera duodenal associada ao *Helicobacter pylori*/erradicação do *Helicobacter pylori* em associação com um antibacteriano adequado: 20 mg de ESMOG 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 fármacos antissecretores 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 ESMOG duas vezes ao dia. O ajuste de dose deve ser individualizado e o tratamento continuado pelo tempo indicado clinicamente. Doses de até 120 mg foram administradas duas vezes ao dia.
• Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástricas e duodenais após tratamento com 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 esomeprazol sódico 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 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, ESMOG pode ser usado na dose de 20 mg/dia e sob supervisão médica.

O tratamento com ESMOG para crianças (12 – 18 anos) deve ser limitado a 8 semanas. ESMOG não deve ser usado em crianças menores de 12 anos, pois não há dados disponíveis.
Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de ESMOG, deverá tomá-la 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. O paciente não deve tomar a dose em dobro para compensar a dose esquecida.
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 ESMOG não deve ser excedida.
Idosos: não é necessário ajuste de dose para idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
As seguintes reações adversas ao fármaco foram identificadas ou suspeitas no programa dos estudos clínicos para ESMOG e/ou no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada dose-relacionada.
As seguintes definições de frequência são utilizadas: comum (≥1/100), incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100), rara (≥ 1/10.000 e < 1.000) e muito rara (< 1/10.000):

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

Distúrbios do sistema imune
Rara: reações de hipersensibilidade, como por exemplo, angioedema, 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, náuseas/vômitos e 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
Incomum: dermatite, prurido, urticária e rash.
Rara: alopécia e fotossensibilidade.
Muito rara: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios músculo-esqueléticos, 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 aplicação
Rara: mal-estar, hiperidrose e febre.

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

10. SUPERDOSE
Os sintomas descritos com relação à superdosagem deliberada de ESMOG (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 dialisável.
Em caso de superdosagem, 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 M.S. nº. 1.0235.1238
Farmacêutica Responsável: Dra. Telma Elaine Spina
CRF - SP nº 22.234

EMS S/A.
Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08
Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800 019 19 14
www.ems.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/12/2017	2286848/17-8	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagem contendo: 7, 14, 28 e 56 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos
16/03/2018	0205067/18-6	(10756) -SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	-	-	Item I: inclusão da frase: Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência.	VP / VPS	Embalagem contendo: 7, 14, 28 e 56 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos
02.10.2020	3380670/20-5	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de Bula	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento III. Dizeres Legais.	VP	Embalagem contendo: 7, 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos de liberação retardada.
							9. Reações Adversas III. Dizeres Legais	VPS	
	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de Bula	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	Embalagem contendo: 7, 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos de liberação retardada.