

## Bula – AstraZeneca

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**NEXIUM<sup>®</sup> iv**

esomeprazol sódico

40 mg

#### **FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO COMERCIALIZADA**

Pó para solução injetável. Via intravenosa. Embalagem com 10 frascos-ampolas.

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

esomeprazol sódico ..... 42,50 mg

(equivale a esomeprazol 40 mg)

Excipientes: edetato dissódico e hidróxido de sódio.

### II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

**NEXIUM iv** reduz a produção de ácido no seu estômago, promovendo o desaparecimento dos sintomas de azia, dor epigástrica e de regurgitação ácida, decorrentes da doença do refluxo gastroesofágico.

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

**NEXIUM iv** é indicado para: tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, doença que apresenta sintomas como azia, dor epigástrica e regurgitação ácida, causada pelo retorno do conteúdo ácido do estômago em direção a garganta; manutenção a curto prazo de hemostasia (quando o organismo para de ter sangramento – hemorragia) e prevenção de ressangramento em pacientes com úlceras hemorrágicas gástricas ou duodenais (lesões com sangramento, localizadas no estômago ou duodeno) após terapia endoscópica (exame que investiga doenças do esôfago, estômago e intestinos).

**NEXIUM iv** também é indicado para prevenção de úlceras gástricas (no estômago) e duodenais (na parte superior do intestino) em pacientes de risco. São considerados pacientes de risco: pacientes com idade acima de 60 anos; pacientes com alterações gástricas; pacientes em uso concomitante de anticoagulantes (medicamentos usados para prevenir a formação de trombos sanguíneos) e/ou esteróides (medicamentos com ação anti-inflamatória e antialérgica, usado em doenças específicas); pacientes em uso de altas doses de anti-inflamatórios não hormonais (medicamentos para dor e inflamação) ou de múltiplos anti-inflamatórios não hormonais.

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

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

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

### **Advertências**

Informe ao seu médico se durante o tratamento com **NEXIUM iv** 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 iv** 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.

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

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

Não se espera que **NEXIUM iv** 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 iv** não deve ser usado durante a amamentação.

### **Interações medicamentosas**

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

- Em pacientes que estão tomando os seguintes medicamentos: cetoconazol, itraconazol, diazepam, fenitoína, varfarina, cisaprida, tratamento da Aids (atazanavir, nelfinavir e saquinavir), amoxicilina e quinidina, pois estes medicamentos podem ter seu efeito alterado pelo uso concomitante de **NEXIUM iv**.

**Não há dados disponíveis sobre o uso de NEXIUM iv em crianças.**

**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 iv** é apresentado em frascos-ampolas contendo um pó esbranquiçado que deve ser dissolvido em soro (cloreto de sódio 0,9%).

### **Como Usar**

**NEXIUM iv** deve ser administrado na veia, por um profissional de saúde (médico ou enfermeira). É indicado como parte de um tratamento, quando não há a possibilidade de tomar medicação por via oral. Assim que for possível tomar medicação por via oral, o tratamento passará a ser feito com **NEXIUM Comprimidos**, mediante indicação de seu médico.

### **Dosagem**

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): a dose usual de **NEXIUM iv** para tratamento da doença do refluxo gastroesofágico é de 20 mg a 40 mg uma vez ao dia.

Os pacientes com esofagite de refluxo devem ser tratados com 40 mg uma vez ao dia. Para

prevenir a recidiva da esofagite de refluxo, recomenda-se a dose de 20 mg uma vez ao dia.

Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástricas ou duodenais: é recomendada a administração de 80 mg por infusão em bolus por 30 minutos seguido por infusão intravenosa contínua de 8 mg/h administrada por 3 dias. O período do tratamento parenteral deve ser seguido por terapia de supressão ácida com **NEXIUM** 40 mg via oral, uma vez ao dia por 4 semanas.

A dose usual para o tratamento da prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes de risco é de 20 mg uma vez ao dia.

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 máxima de 20 mg ao dia não deve ser excedida. Em pacientes com problemas graves no fígado e com úlceras hemorrágicas, deve-se seguir uma dose inicial em bolus de 80 mg de **NEXIUM iv**, uma dose de 4 mg/h por infusão intravenosa contínua pode ser suficiente para manter o controle ácido adequado.

Pacientes com úlceras hemorrágicas, que são portadores de problemas graves no fígado, seguindo uma dose inicial (em bolus) de 80 mg de **NEXIUM iv**, uma dose de infusão intravenosa contínua de 4 mg/h deve ser suficiente.

A duração do tratamento com **NEXIUM iv** é de acordo com a orientação do seu médico.

**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:

- **Comuns:** dor de cabeça, dor na barriga, diarreia, gases, enjoô, vômito, prisão de ventre e reações no local de administração.
- **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 cutâneas).
- **Raras:** diminuição dos glóbulos brancos do sangue (leucopenia), diminuição das células de coagulação no sangue (trombocitopenia), reações de hipersensibilidade (reações ao medicamento): inchaço, reação/choque anafilático, diminuição de sódio no sangue, agitação, confusão, depressão, desordens do paladar, visão turva, broncoespasmo, inflamação na mucosa da boca, infecção gastrointestinal fúngica, 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.

**ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

## **6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE 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 iv**.

Doses intravenosas, pela veia, de 308 mg de **NEXIUM iv** durante 24 horas não apresentaram complicações.

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

**NEXIUM iv** deve ser guardado em local protegido da luz. **NEXIUM iv** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não expor os frascos à luz por mais de 24 horas.

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 AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

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

#### *Local e mecanismo de ação*

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

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

##### *Distribuição*

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

##### *Metabolismo e excreção*

O esomeprazol é totalmente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A parte principal de seu metabolismo é dependente de CYP2C19 polimórfica, 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 dos metabolizadores extensivos, ou seja, indivíduos com enzima CYP2C19 funcional.

A depuração plasmática total é cerca de 17 L/h após uma dose única e cerca de 9 L/h após administração repetida. A meia-vida de eliminação plasmática é cerca de 1,3 horas após doses repetidas uma vez ao dia. A área sob a curva (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 da depuração sistêmica, provavelmente causada por uma inibição da enzima CYP2C19 pelo esomeprazol e/ou seu metabólito sulfona. O esomeprazol é totalmente eliminado do plasma entre as doses, sem tendência de acúmulo durante a administração uma vez ao dia.

Os principais metabólitos de esomeprazol não têm efeito sobre a secreção ácida gástrica. Aproximadamente 80% de uma dose oral de esomeprazol é excretado como metabólitos na urina e o restante pelas fezes. Menos de 1% do fármaco inalterado é encontrado na urina.

| Dosagem       | 20 mg                        |   |                      | 40 mg                        |   |                      |                              |   |                      |
|---------------|------------------------------|---|----------------------|------------------------------|---|----------------------|------------------------------|---|----------------------|
|               | 30 minutos infusão           |   |                      | 30 minutos infusão           |   |                      | 30 minutos injeção           |   |                      |
|               | AUC<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | t <sub>1/2</sub> (h) |
| Dose única    | 3,40                         | 3,32                                      | 0,79                 | 6,17                         | 5,47                                      | 0,86                 | 7,10                         | 11,87                                     | 0,88                 |
| Dose repetida | 5,11                         | 3,86                                      | 1,05                 | 10,96                        | 7,00                                      | 1,18                 | 12,58                        | 13,55                                     | 1,23                 |

#### *Populações 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 provavelmente catalisado principalmente pela CYP3A4. Após 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%. Foram observadas diferenças similares com a administração intravenosa de esomeprazol.

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

Não foi realizado estudo em pacientes com função renal reduzida. Considerando que o rim é responsável pela excreção dos metabólitos de esomeprazol, mas não pela eliminação do composto inalterado, não é esperado que o metabolismo de esomeprazol seja alterado em pacientes com insuficiência renal.

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 portadores da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) com insuficiência hepática grave. Para pacientes com úlceras hemorrágicas e insuficiência hepática grave, após uma dose inicial em bolus de 80 mg, uma dose máxima de infusão intravenosa contínua de 4 mg/h pode ser suficiente em pacientes com úlceras hemorrágicas. O esomeprazol ou seus metabólitos principais não mostram qualquer tendência de acúmulo com a dosagem de uma vez ao dia.

### **Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

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

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

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

Usando a AUC (área sob a curva) como um parâmetro substituto para a concentração plasmática, foi demonstrada uma relação entre a inibição da secreção ácida e a exposição, após administração oral de esomeprazol.

Durante administração intravenosa de 80 mg de esomeprazol como infusão em bolus durante 30 minutos, seguido por infusão intravenosa contínua de 8 mg/h por 23,5 horas, o pH intragástrico foi mantido acima de 4 e 6 por um tempo médio de 21 horas e 11-13 horas,

respectivamente, e acima de 24 horas em indivíduos sadios *H. pylori* negativos.

#### **Efeitos terapêuticos da inibição ácida**

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

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 764 pacientes com úlceras hemorrágicas gástricas ou duodenais foram randomizados para receber **NEXIUM iv** injetável (n=375) ou placebo (n=389). Após hemostasia endoscópica, pacientes receberam 80 mg de **NEXIUM iv** administrado como infusão em bolus durante 30 minutos seguido por infusão contínua de 8 mg por hora ou placebo por 72 horas. Após o período inicial de 72 horas, todos os pacientes receberam **NEXIUM** 40 mg, por via oral, por 27 dias para supressão ácida. A ocorrência de ressangramento dentro de 3 dias foi 5,9% no grupo de tratamento comparado com 10,3% para o grupo placebo. Aos 7 e 30 dias pós-tratamento, a ocorrência foi de 7,2% vs 12,9% e 7,7% vs 13,6 %, respectivamente.

#### **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 administrado por via oral.

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

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. O tratamento com inibidores da bomba de prótons pode levar à um leve aumento do risco de infecções gastrintestinais, como *Salmonella* e *Campylobacter*.

#### **Estudos clínicos comparativos**

Em cinco estudos cruzados, o perfil do pH intragástrico em 24 horas com esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg e rabeprazol 20 mg uma vez ao dia por via oral, 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 comparadores). O esomeprazol também levou a um aumento significativo na porcentagem de pacientes com pH intragástrico maior que 4,0 por mais de 12 horas comparado com outros inibidores da bomba de prótons ( $p < 0,05$ ).

### **3. INDICAÇÕES**

**NEXIUM iv** é indicado como uma alternativa, quando a terapia oral não é apropriada. A terapia intravenosa deve constituir apenas uma parte do período tratamento completo para as seguintes indicações:

- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes de risco. São considerados

pacientes de risco: pacientes com idade acima de 60 anos; pacientes com desordens gástricas previamente documentadas; pacientes em uso concomitante de anticoagulantes e/ou esteróides; pacientes em uso de altas doses de AINHs (anti-inflamatórios não hormonais) ou de múltiplos AINHs.

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

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

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

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

##### **Modo de Usar**

##### *Injeção*

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

##### Dose de 40 mg

A solução reconstituída deve ser administrada como uma injeção intravenosa por um período de no mínimo 3 minutos.

##### Dose de 20 mg

Metade da solução reconstituída deve ser administrada como uma injeção intravenosa por um período de aproximadamente 3 minutos.

##### *Infusão*

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

##### Dose de 40 mg

A solução reconstituída deve ser administrada como uma infusão intravenosa por um período de 10 a 30 minutos.

##### Dose de 20 mg

Metade da solução reconstituída deve ser administrada como uma infusão intravenosa por um período de 10 a 30 minutos.

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

O equipamento intravenoso deve ser sempre lavado com solução de cloreto de sódio 0,9% antes e depois da administração de **NEXIM iv**.

##### **Cuidados de conservação depois de aberto**

Depois de aberta a embalagem, manter os frascos-ampolas dentro da embalagem original. Não expor à luz por mais de 24 horas. Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

A solução reconstituída deve ser conservada em temperatura até 30°C por até 12 horas. Não é necessário proteger da luz a solução reconstituída.

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

#### **6. POSOLOGIA**

##### **Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)**

Os pacientes que não podem fazer uso do medicamento pela via oral, podem ser tratados

por via intravenosa com esomeprazol 20 a 40 mg uma vez ao dia. Os pacientes com esofagite de refluxo devem ser tratados com 40 mg uma vez ao dia. Para prevenir a recidiva da esofagite de refluxo, recomenda-se a dose de 20 mg uma vez ao dia. De modo geral, o tratamento intravenoso é de curta duração e a mudança para terapia oral deve ser realizada a critério médico.

Não foram demonstradas a segurança e eficácia de **NEXIUM iv** para o tratamento da DRGE em pacientes com história de esofagite erosiva por mais de 10 dias.

#### **Prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes de risco**

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

#### **Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástricas ou duodenais**

Administração de 80 mg por infusão em bolus durante 30 minutos, seguido por uma infusão intravenosa contínua de 8 mg/h administrada durante 3 dias.

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

**Crianças:** **NEXIUM iv** não deve ser usado em crianças, pois não há dados disponíveis do uso em crianças.

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

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

Em pacientes com insuficiência hepática grave e com úlceras hemorrágicas, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência hepática grave, seguindo uma dose inicial em bolus de 80 mg de **NEXIUM iv**, uma dose de 4 mg/h por infusão intravenosa contínua pode ser suficiente para manter o controle ácido adequado.

**Úlceras hemorrágicas:** não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência hepática grave, seguindo uma dose inicial em bolus de 80 mg de **NEXIUM iv**, uma dose de 4 mg/h por infusão intravenosa contínua deve ser suficiente.

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

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

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática

grave, ver item Posologia.

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

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

Categoria de risco na gravidez: B.

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

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 foi realizado estudo em lactantes. Portanto, **NEXIUM iv** não deve ser usado durante a lactação.

### **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 redução da secreção intragástrica, obtida com o tratamento com **NEXIUM iv**, pode elevar ou reduzir a absorção das substâncias se o mecanismo de 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 oral concomitante de 30 mg de esomeprazol resultou em uma redução de 45% da depuração de diazepam, um substrato de CYP2C19. É improvável que essa interação tenha relevância clínica. A administração oral concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 13% nos níveis plasmáticos de fenitoína em pacientes epiléticos; o ajuste de dose não foi necessário neste estudo. A administração oral concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados com varfarina mostrou que, apesar de uma discreta elevação na concentração plasmática do isômero menos potente da varfarina, o isômero-R, os tempos de coagulação estavam dentro da faixa aceitável. Contudo, no uso pós-comercialização foram relatados casos clinicamente significativos de elevação do INR durante o tratamento concomitante com a varfarina. É recomendado o monitoramento cuidadoso quando o tratamento com a varfarina ou outros derivados cumarínicos é iniciado ou finalizado.

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

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.

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

O esomeprazol é metabolizado por CYP2C19 e CYP3A4. A administração oral concomitante de esomeprazol e um inibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), resultou em uma duplicação da exposição (AUC) ao esomeprazol. A administração concomitante de 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 iv** 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 iv** e/ou no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada dose-relacionada.

#### **Desordens do sistema linfático e sangue**

Rara: leucopenia e trombocitopenia.

Muito rara: agranulocitose e pancitopenia.

#### **Desordens do sistema imune**

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

#### **Desordens do metabolismo e nutrição**

Incomum: edema periférico.

Rara: hiponatremia.

#### **Desordens psiquiátricas**

Incomum: insônia.

Rara: agitação, confusão e depressão.

Muito rara: agressão 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, náusea/vômito, 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**

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

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**

Rara: mal-estar, hiperidrose e febre.

**ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

## 11. SUPERDOSE

Os sintomas descritos com relação à superdosagem deliberada de **NEXIUM** (experiência limitada de dose oral com mais de 240 mg/dia) são transitórios. Doses únicas orais de 80 mg e doses intravenosas de 308 mg de **NEXIUM** durante 24 horas 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

**NEXIUM iv** pó para reconstituição deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz. Não expor à luz por mais de 24 horas. Depois de aberta a embalagem, manter os frascos-ampolas dentro da embalagem original.

Após reconstituição, o produto deve ser conservado em temperatura até 30°C por até 12 horas. Não é necessário proteger da luz a solução reconstituída.

## IV) DIZERES LEGAIS

ANVISA/MS – 1.1618.0209

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

Fabricado por: AstraZeneca AB – Kvarnbergagatan – Södertälje – Suécia

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

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

### OU

Fabricado por: AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje – Suécia

Embalado por: AstraZeneca AB – Kvarnbergagatan – Södertälje – Suécia

Importado 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

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

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

NEX\_IV007

Logo do SAC: 0800-014 55 78