



Esomeprazol magnesium pellets

Tratamento de doenças ácido-pépticas

CAS: 217087-09-7

Peso Molecular: 767,17

Fórmula Molecular: (C₁₇H₁₈N₃O₃S)₂ Mg.3H₂O

Fator de correção: sim, conforme teor descrito no certificado de análise.

Fator de umidade: não

Fator de equivalência: 1,11

USO ORAL

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

Propriedades

- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)
- Azia regurgitação ácida e dor epigástrica
- Úlcera duodenal associada ao *Helicobacter pylori*

Mecanismo de ação

Esomeprazol magnesium pellets 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 ácida, inibindo as secreções ácidas basal e estimulada.

Efeito na secreção ácida gástrica

Após a dose oral com 20mg e 40mg de Esomeprazol, o início do efeito ocorre em uma hora. Após a administração repetida de 20mg 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 20mg e 40mg 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 20mg de Esomeprazol foram 76%, 54% e 24%. As proporções correspondentes para 40mg 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 40mg de Esomeprazol ocorre em aproximadamente 78% dos pacientes, após 4 semanas, e em 93%, após 8 semanas.

O tratamento de uma semana com 20mg de Esomeprazol duas vezes ao dia e antibióticos adequados, resulta 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 e para o desaparecimento dos sintomas de úlceras duodenais não complicadas.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento com substâncias anti-secretoras, a gastrina sérica aumenta em resposta à inibição 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 os 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.

Dose usual sugerida

• Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE):

- Tratamento da esofagite de refluxo erosiva: 40mg 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: 20mg uma vez ao dia.
- Tratamento dos sintomas da DRGE, tais como, pirose/azia (queimação retroesternal), regurgitação ácida e dor epigástrica: 20mg 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 Esomeprazol magnésio na dose de 20mg/dia, quando necessário. Em pacientes de risco tratados com anti-inflamatórios, o controle dos sintomas utilizando-se um tratamento sob demanda, não é recomendado.

• Pacientes que necessitam de terapia contínua com anti-inflamatórios:

- Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados ao tratamento com anti-inflamatórios: 20mg uma vez ao dia em pacientes que continuam precisando tomar anti-inflamatórios. Se os sintomas não forem controlados após 4 semanas, o paciente deve ser investigado.
- Cicatrização de úlceras gástricas associadas ao tratamento com anti-inflamatórios: a dose usual é de 20mg uma vez ao dia por 4 a 8 semanas. Alguns pacientes podem precisar da dose de 40mg, uma vez ao dia, por 4 a 8 semanas.
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas ao tratamento com anti-inflamatórios em pacientes de risco: 20mg uma vez ao dia.

• Tratamento da úlcera duodenal associada ao *Helicobacter pylori*/erradicação do *Helicobacter pylori*: 20mg de esomeprazol magnésio com 1g de amoxicilina e 500mg 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 40mg de esomeprazol magnésio duas vezes ao dia. O ajuste de dose deve ser individualizado e o tratamento continuado pelo tempo clinicamente indicado. Doses de até 120mg foram administradas duas vezes ao dia. - Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástricas e duodenais após tratamento com esomeprazol sódico intravenoso: 40mg uma vez ao dia por 4 semanas. O período do tratamento oral deve ser precedido por terapia de supressão ácida com esomeprazol sódico intravenoso 80mg administrado por infusão em bolus por 30 minutos, seguido por uma infusão intravenosa contínua de 8mg/h administrada durante 3 dias.

Crianças 12-18 anos

• Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE):

- Tratamento da esofagite de refluxo erosiva: 40mg 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: 20mg 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, esomeprazol magnésio pode ser usado na dose de 20mg/dia e sob supervisão médica.
- O tratamento com esomeprazol magnésio para crianças (12 – 18 anos) deve ser limitado a 8 semanas. Crianças: esomeprazol magnésio 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.

Indicações e aplicações

O esomeprazol magnésio é indicado para o tratamento de doenças ácido-pépticas e alívio dos sintomas de azia, regurgitação ácida e dor epigástrica.

- Doença do refluxo gastroesofágico (refluxo do estômago para o esôfago - DRGE): - Tratamento da esofagite (inflamação do esôfago) 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 terapia contínua com antiinflamatórios não-esteroidais (AINE): - Tratamento dos sintomas gastrointestinais altos associados à terapia ao tratamento com antiinflamatórios.
 - Cicatrização de úlceras gástricas associadas ao tratamento com anti-inflamatórios, incluindo aqueles antiinflamatórios mais novos, da classe “COX-2 seletivos”.

- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas ao tratamento com anti-inflamatórios, incluindo COX-2 seletivos, em pacientes com algum risco adicional.

- Tratamento da úlcera duodenal associada à bactéria *Helicobacter pylori*.
- Erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* em associação com um tratamento antibacteriano adequado.
- Condições patológicas hipersecretoras incluindo síndrome de Zollinger-Ellison (excesso de produção de ácido clorídrico) e hipersecreção idiopática.
- Manutenção da hemostasia e prevenção de ressangramento de úlceras gástrica e duodenal após tratamento com esomeprazol sódico intravenoso.

Informações de Segurança

Esomeprazol magnesium pellets não deve ser usado por pessoas com alergia ao esomeprazol, benzimidazóis ou qualquer outro componente da fórmula. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

Os estudos correlacionados 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 sobre carcinogenicidade em ratos com a mistura racêmica apresentaram hiperplasia de células enterocromafins gástricas e carcinóides. Esses efeitos gástricos no rato são o resultado da hipergastrinemia pronunciada, constante, secundária à produção reduzida do ácido gástrico e são observados após o tratamento prolongado no rato com inibidores da secreção ácida gástrica.

Você não deve utilizar este medicamento se tiver alergia ao esomeprazol, a outros benzimidazóis (medicamentos anti-helmínticos benzimidazólicos – medicamentos para tratar infestação por parasitas) ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Reações adversas

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, dor na barriga, diarreia, gases, enjoo, vômito e prisão de ventre.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): 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).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição dos glóbulos brancos do sangue (leucopenia), diminuição das células de coagulação no sangue (trombocitopenia), reações de hipersensibilidade (alergia) 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.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): 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 dos rins, aumento das mamas em homens, diminuição de magnésio no sangue (hipomagnesemia), hipomagnesemia grave pode resultar em redução de cálcio no sangue (hipocalcemia), a hipomagnesemia também pode causar hipocalcemia (baixa concentração de potássio no sangue) e inflamação intestinal (colite microscópica).

Interações medicamentosas

Esomeprazol magnesium pellets pode diminuir a absorção de cetoconazol e itraconazol e pode aumentar a concentração plasmática de diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína e varfarina.

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 (20mg/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 30mg 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 40mg 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 40mg 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.

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética /farmacodinâmica entre o clopidogrel (300mg, dose de ataque/75mg, dose de manutenção diária) e esomeprazol (40mg 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 20mg 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 20mg + 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 40mg em indivíduos sadios em um estudo cruzado, aumentou Cmax 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 ($t_{1/2}$), 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. 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 (500mg 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, podem resultar em mais do que uma duplicação da exposição ao esomeprazol. Entretanto, o ajuste da dose de esomeprazol magnésico tri-hidratado 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.

Recomendações farmacotécnicas

Fator de Equivalência para Esomeprazol Pellets: 1,11

Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo do produto.

Referências bibliográficas

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18012172016&pIdAnexo=3512547 – último acesso: 08/06/2017.

P.R. Vade-mécum 2004/2005.

Última atualização: 08/06/2017 - CE.