pantoprazol sódico

comprimidos revestidos de liberação retardada 40 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

pantoprazol sódico
Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

APRESENTAÇÕES
pantoprazol sódico 40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos de liberação retardada

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 40 mg contém:
pantoprazol sódico sesquiidratado.....45,11 mg
(equivalente a 40 mg de pantoprazol)
Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido
Excipientes: manitol, crospovidona, carbonato de sódio anidro, povidona, estearato de cálcio e componentes de revestimento - hipromelose, propilenoglicol, povidona, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, ácido metacrílico, citrato de trietila e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O pantoprazol sódico 40 mg é indicado para:
- Tratamento de úlcera péptica duodenal e úlcera péptica gástrica.
- Tratamento de esofagite de refluxo moderada ou grave em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos. Para as esofagites leves, recomenda-se pantoprazol sódico 20 mg comprimidos revestidos de liberação retardada.
- Erradicação do *Helicobacter pylori* com a finalidade de evitar a recorrência de úlcera gástrica ou duodenal causada por este microorganismo. Neste caso, deve ser associado a dois antibióticos adequados.
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças que produzem ácido em excesso no estômago.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do pantoprazol no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico envolvendo os diferentes graus de comprometimento do órgão foi demonstrada em diversos estudos clínicos mediante avaliação endoscópica e evolução dos sintomas durante um mesmo período de tratamento, em geral quatro e oito semanas.
Com pantoprazol 20 mg, as porcentagens de cicatrização e alívio dos sintomas na doença por refluxo gastroesofágico de grau leve e sem erosão variaram entre 80% e 89,7% em tratamento de quatro semanas de duração quatro semanas e entre 90% a 96% em tratamento de 8 semanas. Comparativamente, os resultados com ranitidina 300 mg foram de 55% a 74,4% em tratamento de quatro semanas e de 73% a 88,4% em tratamento de 8 semanas. As diferenças entre a eficácia dos fármacos foram estatisticamente significativas *(van Zyl, 2000; Ramirez-Barba,1998; Dettmer,1998)*. O alívio da pirose em doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite ocorreu em 80% dos pacientes após duas semanas de tratamento com pantoprazol 20mg e em 46% do grupo placebo (p<0,001) *(Moola, 1999)*.
No tratamento da doença por refluxo gastroesofágico moderado a grave, pantoprazol 40 mg proporcionou em quatro semanas de tratamento alívio dos sintomas significativamente mais rápido do que esomeprazol 40 mg (*Scholten, 2003*). Estudos comparativos com bloqueadores H2 demonstraram a superioridade de pantoprazol 40 mg, com taxas de cicatrização que variaram de 69% a 81,9% (pantoprazol) e 43,3% a 57% (bloqueador H2) em quatro semanas de tratamento, e de 82% a 94% (pantoprazol) e 60% a 74% (bloqueador H2) em oito semanas. Em ambos os períodos, as diferenças foram significativas em todos os estudos (*Duvnjak, 2000; Gallo, 1998; Dammann, 1997; Koop, 1995*). O alívio da pirose após duas e quatro semanas de tratamento foi de 81% e 91% nos pacientes tratados com pantoprazol versus 55% e 58% nos pacientes tratados com ranitidina (ambos p<0,001) em uma população brasileira (*Meneghelli, 2000*).
No tratamento de úlceras duodenais, as porcentagens de cicatrização alcançaram índices elevados, que variaram de 61% a 81% (pantoprazol 40 mg) *versus* 35% a 53% (bolqueador H2) no tratamento de duas semanas e de 91% a 97% (pantoprazol) *versus* 81% a 86% (bloqueador H2) no tratamento de quatro semanas (as diferenças foram significativas para ambos períodos em todos os estudos) (*van Rensburg,1994; Judmaier, 1994; Dibildox, 1996; Scheirle, 1997*).
Em úlceras gástricas, a terapia com pantoprazol 40 mg proporcionou taxas de cicatrização significativamente mais elevadas (p<0,05) do que os bloqueadores H2, variando de 82% a 87% (pantoprazol) e de 58% a 70% (bloqueador H2) no tratamento de quatro semanas e de 91% a 97% (pantoprazol) *versus* 80% a 82% (bloqueador H2) no

tratamento de oito semanas (*Hotz, 1995; Bosseckert, 1997*). Em relação ao alívio da dor, o pantoprazol foi significativamente superior ao bloqueador H2: 81% versus 62% (*Schepp, 1995*).
A erradicação da bactéria *H. pylori* com pantoprazol associado a diferentes esquemas de antibióticos mostrou-se altamente eficaz *(Bardhan, 1998; Dajani, 1998; Ellenrieder, 1998; Adamek, 1998; Luna, 1999; Dani, 2000; Castro, 2001, Cheer, 2003)* apresentando índices elevados de erradicação, de até 100% PP e 92,6% ITT *(Adamek, 1995)*.
Na dispepsia funcional, a melhora dos sintomas no grupo tratado com pantoprazol 20 mg durante 28 dias foi de 58%, em comparação com 47% nos tratados com placebo pelo mesmo período (OR 0,646). *(Rensburg, 2002)*.
Para a profilaxia do desenvolvimento de lesões gastrintestinais devidas ao uso contínuo de anti-inflamatórios não hormonais, pantoprazol 20 mg demonstrou ser mais eficaz e bem tolerado que misoprostol 400 µg/dia ($p<0,001$), com taxas de 93% e 89% (pantoprazol) e 79% e 70 % (misoprostol) na análise ITT após três e seis meses de tratamento, respectivamente. A diferença foi significativa aos seis meses. Em relação à melhora dos sintomas, com pantoprazol as taxas aos três e seis meses foram de 99% e com misoprostol foram de 92% (p=0,005 aos 3 meses e p=0,002 aos 6 meses) (*Stupnicki, 2003*).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: pantoprazol sódico é um inibidor da bomba de prótons, isto é, promove inibição específica e dose-dependente da enzima gástrica H^+K^+ATPase, responsável pela secreção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago. Sua substância ativa é um benzimidazol substituído que, após absorção, se acumula no compartimento ácido das células parietais. É então convertido em sua forma ativa, uma sulfonamida cíclica, que se liga à H^+K^+ATPase (bomba protônica), causando uma potente e prolongada supressão da secreção ácida basal e estimulada.
Tal como os outros inibidores da bomba de prótons e inibidores do receptor H2, pantoprazol causa uma redução da acidez no estômago e, consequentemente, um aumento da gastrina proporcional à redução da acidez. O aumento de gastrina é reversível. Pantoprazol não atua nos receptores de histamina, de acetilcolina ou de gastrina, mas na etapa final da secreção ácida, independentemente do seu estímulo. A organoespecificidade e a seletividade de pantoprazol decorrem
do fato de somente exercer plenamente sua ação em meio ácido (pH < 3), mantendo-se praticamente inativo em valores de pH mais elevados. Consequentemente, seus completos efeitos farmacológicos e terapêuticos somente podem ser alcançados nas células parietais secretoras de ácido (Fitton A., Wiseman L., Drugs 1996). Por meio de um mecanismo de "feedback", esse efeito diminui à medida que a secreção ácida é inibida. O efeito é o mesmo se a substância ativa for administrada por via intravenosa ou por via oral. O início de sua ação se dá logo após a administração da primeira dose e o efeito máximo é cumulativo, ocorrendo dentro de três dias. A produção ácida total é restabelecida três dias após a interrupção da medicação.

Propriedades farmacocinéticas: Depois da dissolução do comprimido revestido de liberação retardada no intestino no intestino, pantoprazol é absorvido rápida e completamente e a concentração plasmática máxima é alcançada mesmo após uma administração única de 40 mg. A farmacocinética não varia após administração única ou repetida. Na faixa de dosagem de 10 a 80 mg, as cinéticas plasmáticas de pantoprazol são virtualmente lineares após ambas as administrações, oral e intravenosa. A ligação de pantoprazol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98%. A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A excreção renal representa a principal via de eliminação (cerca de 80%) dos metabólitos de pantoprazol; o restante é excretado com as fezes. Nenhum dos metabólitos é considerado biologicamente ativo. O principal metabólito presente tanto na urina quanto no plasma é o desmetilpantoprazol, conjugado com sulfato. A meia-vida do principal metabólito (cerca de 1,5 h) não é muito maior do que a do próprio pantoprazol.
Biodisponibilidade: Aproximadamente 2,0 - 2,5 h após a administração são alcançadas concentrações plasmáticas máximas em torno de 2 – 3 µg/mL, sendo que estes valores permanecem constantes após administrações múltiplas. O volume de distribuição situa-se em torno de 0,15 l/kg e a taxa de depuração é de aproximadamente 0,1 l/h.kg. A meia-vida de eliminação é de 1 h. Houve poucos casos de indivíduos com taxa de eliminação diminuída. Em função da ativação específica de pantoprazol nas células parietais, a sua meia-vida de eliminação não está relacionada com ação mais prolongada (inibição da secreção ácida). A biodisponibilidade absoluta é de 77%.
A ingestão concomitante de alimentos não teve nenhuma influência sobre a ASC (área sob a curva) do pantoprazol ou sobre a $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima), e portanto, sobre a biodisponibilidade do pantoprazol. Somente a variabilidade do tempo (lag-time) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos (Huber, 1996).

Características em pacientes especiais: Quando o pantoprazol é administrado a pacientes com função renal reduzida (por exemplo, pacientes em diálise), não se requer nenhum ajuste de dose. Assim como em indivíduos sadios, a meia-vida do pantoprazol é curta. Somente pequenas quantidades de pantoprazol são dialisáveis. Embora a meia-vida do principal metabólito aumente moderadamente para 2-3 h, a excreção é ainda rápida e portanto não ocorre acúmulo. Ainda que em pacientes com cirrose hepática (classes A e B de acordo com a classificação de Child) os valores de meia-vida aumentem para 7 a 9 h e os valores da ASC aumentem por um fator de 5-7, a concentração plasmática máxima aumenta apenas levemente, por um fator de 1,5, comparando-se à de indivíduos sãos. Em

voluntários idosos, a ASC e a $C_{máx}$ (concentração máxima) aumentam discretamente em comparação com as de indivíduos jovens, porém estes aumentos não são clinicamente significativos.

Dados de segurança não clínicos
Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade:
Os dados dos estudos não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.
Nos estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos observaram-se neoplasias neuroendócrinas. Além disso, foram encontrados papilomas de células escamosas no estômago (forestomach) do rato. O mecanismo que leva à formação de carcinoides gástricos por benzimidazois substituídos foi cuidadosamente investigado e pode-se concluir que se trata de uma reação secundária aos níveis séricos de gastrina massivamente elevados que ocorrem em ratos durante o tratamento crônico com dose elevada. Nos estudos com roedores, de dois anos, foi observado um aumento do número de tumores hepáticos em ratos e camundongos fêmeas e foi interpretado como sendo devido à alta taxa de metabolização do pantoprazol no fígado.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal:
Foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tireoide no grupo de ratos que receberam a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na metabolização da tiroxina no fígado de rato. Como a dose terapêutica para o homem é baixa, não são esperados efeitos adversos para a tireoide.
Em estudos de reprodução em animais, sinais de toxicidade fetal foram observados em doses acima de 3 mg/kg. As investigações não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou efeitos teratogênicos.
A passagem para a placenta foi investigada em ratos e observou-se que ocorre um aumento dessa com o avanço da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol no feto é aumentada pouco antes do nascimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O pantoprazol sódico não deve ser usado em casos de hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, ou a benzimidazóis substituídos.

Em terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, pantoprazol sódico 40 mg não deve ser administrado a pacientes com disfunção hepática moderada a grave ou com disfunção renal, uma vez que não existe experiência clínica sobre a eficácia e a segurança da terapia combinada (por exemplo, amoxicilina, claritromicina) nesses pacientes.
Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O pantoprazol sódico 40 mg não é indicado para distúrbios gastrintestinais leves, como por exemplo dispepsia não-ulcerosa. Nestes casos recomenda-se pantoprazol sódico 20 mg.
Quando prescrito como parte de uma terapia combinada, as instruções de uso de cada um dos fármacos devem ser seguidas.

Malignidade gástrica:
A resposta sintomática ao pantoprazol não exclui a presença de malignidade gástrica.
Na presença de qualquer sintoma de alarme (como significativa perda de peso não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematêmese, anemia ou melena) e quando houver suspeita ou presença de úlcera gástrica, deve-se excluir a possibilidade de malignidade, já que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico. Caso os sintomas persistam apesar de tratamento adequado, devem-se considerar investigações adicionais.

Insuficiência hepática:
Em pacientes com disfunção hepática grave (insuficiência hepática), as enzimas hepáticas devem ser regularmente monitoradas durante o tratamento com pantoprazol, particularmente no uso a longo prazo; se houver aumento nos valores enzimáticos, o tratamento deve ser descontinuado.

Influência na absorção de vitamina B12:
O tratamento diário com qualquer medicação ácido-supressora por períodos prolongados (vários anos) pode levar a uma má absorção da cianocobalamina (vitamina B12), causada por hipo ou acloridria. A deficiência de cianocobalamina deve ser considerada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições patológicas hipersecretórias que requeiram tratamentos de longo prazo, pacientes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida de vitamina B12 (tais como idosos) em terapias de longo prazo ou se outros sintomas clínicos relevantes forem observados.

Reações Cutâneas Graves:
Reações cutâneas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foram relatados em associação com o uso de IBPs (veja seção 9. Reações Adversas).. Descontinuar pantoprazol aos primeiros sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves ou outros sinais de hipersensibilidade e considerar avaliação adicional.

Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECSA):
Os inibidores da bomba de prótons estão associados em casos raros com a ocorrência de lúpus eritematoso cutâneo subagudo. Se ocorrerem lesões, especialmente nas áreas da pele expostas ao sol, e se acompanhadas de artralgia, o paciente deve procurar ajuda médica prontamente e o profissional de saúde deve considerar interromper o uso do produto.

***Clostridium difficile*:**
O tratamento com IBP pode estar associado a um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile.*
Como todos os inibidores de bomba de próton, o pantoprazol pode aumentar a contagem de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal superior. O tratamento com o pantoprazol pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais causadas por bactérias como *Salmonella, Campylobacter* e *C. difficile.*

Hipomagnesemia:
Hipomagnesemia tem sido raramente relatada em pacientes tratados com IBP por pelo menos três meses (na maioria dos casos, após um ano de terapia). Consequências graves de hipomagnesemia incluem tétano, arritmia e convulsão. A hipomagnesemia pode levar à hipocalcemia e à hipocalemia (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Inibidores da Protease do HIV:
A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção é dependente do pH do ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, devido a uma redução significativa nas suas biodisponibilidades.

Metotrexato:
O uso concomitante com alta dose de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou seus metabólitos, levando possivelmente à toxicidade do metotrexato.

Fratura óssea:
O tratamento com os inibidores de bomba de próton pode estar associado a um risco aumentado de fraturas relacionadas à osteoporose do quadril, punho ou coluna vertebral. O risco de fratura foi maior nos pacientes que receberam altas doses, definidas como doses múltiplas diárias, e terapia a longo prazo com IBP (um ano ou mais).
Pacientes que não responderem ao tratamento após quatro semanas deverão ser investigados.

Gravidez e lactação: o pantoprazol sódico não deve ser administrado em gestantes e lactantes, a menos que absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nestas condições é limitada.
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Estudos em animais mostraram a excreção do pantoprazol no leite materno. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido reportada. Portanto, a decisão sobre continuar / descontinuar a amamentação ou continuar / interromper o tratamento com pantoprazol deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com pantoprazol às mulheres. O pantoprazol sódico só deve ser utilizado quando o benefício para a mãe for considerado maior que o risco potencial ao feto ou à criança.
Categoria B de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Pacientes idosos: não é necessária nenhuma adaptação posológica em indivíduos idosos. O pantoprazol sódico pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de 40 mg ao dia só deve ser ultrapassada nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*, durante uma semana de tratamento.

Pacientes pediátricos: pantoprazol sódico está indicado para o tratamento de curta duração (até 8 semanas) da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE em pacientes com mais de 5 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática grave, a dose deve ser reduzida para 40 mg de pantoprazol em dias alternados. Nestes pacientes, os níveis de enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorados durante a terapia, particularmente no uso a longo prazo; caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência renal: A dose diária de 40 mg de pantoprazol não deve ser excedida.

Dirigir e operar máquinas: Não se espera que pantoprazol sódico afete adversamente a habilidade de dirigir e operar máquinas. Reações adversas como tontura e distúrbios visuais podem ocorrer. Se afetado, o paciente não deve dirigir nem operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros estudos de interações:
Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado via enzimas do citocromo P450. A principal via metabólica é a desmetilação pelo CYP2C19 e outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4.
Os estudos de interação com fármacos que também são metabolizados com estas vias, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino, fenitoína e um contraceptivo oral contendo levonorgestrel e etinilestradiol, não se observaram interações clínicas significativas.
Uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos, os quais são metabolizados pelo mesmo sistema de enzima, não pode ser excluída.
Os resultados de uma série de estudos de interação demonstraram que o pantoprazol não afeta o metabolismo de substâncias ativas metabolizados por CYP1A2 (tais como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tais como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tais como metoprolol), CYP2E1 (como o etanol), e não interfere com a glicoproteína-P relacionada à absorção de digoxina.
Não houve interações com administração concomitante de antiácidos.
Estudos de interação também foram realizados administrando pantoprazol concomitantemente com os respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina) e nenhuma interação clinicamente relevante foi encontrada.

Efeitos de pantoprazol em outros medicamentos:

Medicamentos com farmacocinética de absorção pH-dependente:
Pantoprazol pode alterar a absorção de medicamentos cuja biodisponibilidade dependa do pH do suco gástrico, como o cetoconazol. Isto se aplica também a medicamentos ingeridos pouco antes de pantoprazol sódico.

Inibidores da Protease do HIV:
A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção é dependente do pH do ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, devido a redução significativa nas suas biodisponibilidades.

Metotrexato:
O uso concomitante com altas doses de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou de seus metabólitos, causando eventual toxicidade.

Clopidogrel: A administração concomitante do pantoprazol e clopidogrel em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente importante na exposição ao metabólito ativo do clopidogrel ou inibição plaquetária induzida pelo clopidogrel. Não é necessário qualquer ajuste da dose de clopidogrel quando administrado com uma dose aprovada de pantoprazol.

Anticoagulantes cumarínicos (femprocumona ou varfarina):
A coadministração de pantoprazol com varfarina ou femprocumona não afeta a farmacocinética da varfarina, femprocumona ou o INR (tempo de protrombina do paciente/média normal do tempo de protrombina). Entretanto, foram reportados aumentos de INR e no tempo de protrombina em pacientes recebendo IBPs e varfarina ou femprocumona concomitantemente. Um aumento de INR e no tempo de protrombina pode levar a um sangramento anormal, e até mesmo à morte. Pacientes tratados com pantoprazol e varfarina ou femprocumona podem precisar ser monitorados para aumento do INR e tempo de protrombina.

Ingestão com alimentos: A ingestão concomitante de alimentos não teve influência relevante sobre a ASC e sobre a $C_{máx}$ de pantoprazol sódico e, portanto, sobre a biodisponibilidade. Somente a variabilidade do tempo (lag-time) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos. O pantoprazol pode ser administrado com ou sem alimentos.

Interferência em exames de laboratório: Em alguns poucos casos isolados detectaram-se alterações no tempo de coagulação durante o uso de pantoprazol. Portanto, recomenda-se em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos a monitoração do tempo de coagulação após o início e o final ou durante o tratamento com pantoprazol.

Níveis aumentados de cromogranina A (CgA) podem interferir com as investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com inibidores das bombas de prótons deve ser interrompido 14 dias antes do doseamento de CgA.

Efeito de outros medicamentos em pantoprazol:
Medicamentos que inibem ou induzem a CYP2C19:
Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica do pantoprazol. Os indutores da CYP2C19 podem diminuir a exposição sistêmica a pantoprazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC) e protegido da umidade.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.
Os comprimidos revestidos de pantoprazol sódico 40 mg são amarelos, de formato oval e biconvexos.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O pantoprazol sódico pode ser administrado com ou sem alimentos
.
O pantoprazol sódico 40 mg:

- **Tratamento (cicatrização) de úlcera péptica duodenal, úlcera péptica gástrica e esofagites de refluxo moderadas ou graves:** A posologia habitualmente recomendada para adultos é de um comprimido de 40 mg ao dia antes, durante ou após o café da manhã. Úlceras duodenais normalmente cicatrizam completamente em duas semanas. Para úlceras gástricas e esofagite por refluxo, em geral é adequado um período de tratamento de quatro semanas. Em casos individuais pode ser necessário estender o tratamento para quatro semanas (úlcera duodenal) ou para 8 semanas (úlcera gástrica e esofagite por refluxo). Em casos isolados de esofagite por refluxo, úlcera gástrica ou úlcera duodenal, a dose diária pode ser aumentada para 2 comprimidos ao dia, particularmente nos casos de pacientes refratários a outros medicamentos antiulcerosos**.**

  Posologia para crianças maiores de 5 anos:
  - ≥15 kg a ≤40 kg de peso corporal: 20 mg, uma vez ao dia, por até 8 semanas.
  - ≥40 kg: 40 mg, uma vez ao dia, por até 8 semanas.

- **Para erradicação do *Helicobacter pylori*:** Nos casos de úlcera gástrica ou duodenal associadas à infecção por *Helicobacter pylori*, a erradicação da bactéria é obtida por meio da terapia combinada com dois antibióticos, motivo pelo qual se recomenda administrar pantoprazol sódico em jejum nesta condição. Qualquer uma das seguintes combinações de pantoprazol sódico com antibióticos é recomendada, dependendo do padrão de resistência da bactéria:

  a) um comprimido de pantoprazol sódico 40 mg duas vezes ao dia:
  + 1.000 mg de amoxicilina duas vezes ao dia
  + 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia

  b) um comprimido de pantoprazol sódico 40 mg duas vezes ao dia:
  + 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia
  + 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia

  c) um comprimido de pantoprazol sódico 40 mg duas vezes ao dia:
  + 1.000 mg de amoxicilina duas vezes ao dia
  + 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia

  A duração da terapia combinada para erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* é de sete dias, podendo ser prolongada por até no máximo 14 dias. Havendo necessidade de tratamento adicional com pantoprazol sódico após esse período (por exemplo, em função da persistência da sintomatologia) para garantir a cicatrização completa da úlcera, manter a posologia recomendada para úlceras gástricas e duodenais.
  Em pacientes idosos ou com insuficiência renal, a dose diária de um comprimido de 40 mg não deve ser excedida, a não ser na terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, na qual pacientes idosos também devem receber, durante uma semana, a dose usual de 2 comprimidos ao dia (80 mg de pantoprazol sódico/dia). Em caso de redução intensa da função hepática, a dose deve ser ajustada para um comprimido de 40 mg a cada dois dias ou um comprimido de 20 mg ao dia.

- **Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças causadoras de produção exagerada de ácido pelo estômago:** Os pacientes devem iniciar o tratamento com uma dose diária de 80 mg (2 comprimidos de pantoprazol sódico 40 mg). Em seguida, a dose pode ser alterada para uma dose maior ou menor conforme necessário, adotando-se medições de secreção de ácido gástrico como parâmetro. Doses diárias acima de 80 mg devem ser divididas e administradas duas vezes ao dia (dois comprimidos de pantoprazol sódico 40 mg por dia). Aumentos temporários da dose diária para valores acima de 160 mg de pantoprazol são possíveis, mas não devem ser administrados por períodos que se prolonguem além do necessário para controlar devidamente a secreção ácida. A duração do tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições patológicas hipersecretórias não é limitada e deve ser adaptada conforme necessidade clínica.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido.
O pantoprazol sódico pode ser administrado antes, durante ou após o café da manhã, exceto quando associado a antibióticos (pantoprazol sódico 40 mg) para erradicação do *Helicobacter pylori,* quando se recomenda a administração em jejum.

Pacientes idosos: Não é necessária nenhuma adaptação posológica em indivíduos idosos. O pantoprazol sódico pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de 40 mg ao dia só deve ser ultrapassada nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*, durante uma semana de tratamento.

Pacientes pediátricos: O pantoprazol sódico está indicado para o tratamento de curta duração (até 8 semanas) da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE em pacientes com mais de 5 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: Em pacientes com insuficiência hepática grave, a dose deve ser reduzida para 40 mg de pantoprazol em dias alternados. Nestes pacientes, os níveis de enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorados durante a terapia, particularmente no uso a longo prazo; caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência renal: A dose diária de 40 mg de pantoprazol não deve ser excedida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso do produto:

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios do sono, cefaleia, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, constipação, aumento nos níveis de enzimas hepáticas, tontura, reações alérgicas como prurido, exantema, *rash* e erupções, astenia, fadiga e mal estar.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): agranulocitose, hipersensibilidade (incluindo reações e choque anafilático), hiperlipidemias, alterações de peso, depressão, distúrbios de paladar, distúrbios visuais (visão turva), aumento nos níveis de bilirrubina, urticária, angioedema, artralgia, mialgia, ginecomastia, elevação da temperatura corporal, edema periférico.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, desorientação.

Reações de frequência desconhecida: hiponatremia; hipomagnesinemia; alucinação, confusão, dano hepatocelular, icterícia, insuficiência hepática, Nefrite tubulointersticial (com possível progressão a falência renal), síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantemática generalizada aguda, fotossensibilidade, fraturas no quadril, punho ou coluna, hipocalcemia*, hipocalemia*.
*Hipocalcemia e / ou hipocalemia podem estar relacionadas à ocorrência de hipomagnesemia (veja a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipomagnesemia).

Pacientes Pediátricos: A segurança de pantoprazol sódico no tratamento da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE foi avaliada em pacientes com idades entre 5 e 16 anos em três estudos clínicos. Embora a EE seja incomum em pacientes pediátricos, também foram avaliados estudos de segurança envolvendo 249 pacientes pediátricos com DRGE sintomática ou endoscopicamente comprovada. Todas as reações adversas do pantoprazol em pacientes adultos foram consideradas relevantes em pacientes pediátricos. As reações adversas mais comumente relatadas (> 4%) em pacientes com idade entre 1 e 16 anos incluem: infecção respiratória alta, cefaleia, febre, diarreia, vômito, irritação da pele e dor abdominal.

As reações adversas adicionais relatadas em estudos clínicos com o pantoprazol em pacientes pediátricos com frequência ≤ 4%, por sistema orgânico, foram:

Geral: reação alérgica, edema facial
Gastrintestinal: constipação, flatulência, náusea
Metabólico/Nutricional: aumento de triglicerídios, enzimas hepáticas elevadas e creatinoquinase (CK)
Músculoesquelético: artralgia, mialgia
Sistema Nervoso: tontura, vertigem
Pele e Anexos: urticária
As seguintes reações adversas observadas em estudos clínicos com pacientes adultos não foram relatadas em pacientes pediátricos, mas são consideradas relevantes: reação de fotossensibilidade, boca seca, hepatite, trombocitopenia, edema generalizado, depressão, prurido, leucopenia e visão turva.

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

10. SUPERDOSE
Doses endovenosas de até 240 mg de pantoprazol sódico foram administradas durante 2 minutos e bem toleradas.
Como o pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é facilmente dialisável.
No caso de ingestão de doses muito acima das preconizadas, com manifestações clínicas de intoxicação, devem-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:	1.2352.0201
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Industrial Area 3.A.B. Road, Dewas - 455001 Madhya Pradesh, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060 Arsenal - São Gonçalo - RJ CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):	0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

PAN_VPRO_08
06/2022

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	NA	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos de liberação retardada
13/04/2021	1410423/21-7	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? VPS 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos de liberação retardada
11/08/2020	2667313/20-4	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos de liberação retardada
20/06/2018	0139257/19-3	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VPS	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos (gastrorresistentes)
21/07/2016	21034491/64	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos (gastrorresistentes)

							6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
30/03/2015	02752321/58	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos (gastrorresistentes)
13/11/2013	0958036131	10452 GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Informações de uso incluindo pacientes pediátricos acima de 5 anos	VPS	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos (gastrorresistentes)
06/08/2013	0644533131	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula de acordo com a bula do medicamento referência publicado no bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	40 mg: embalagens com 7, 14 e 28 comprimidos revestidos (gastrorresistentes)