TECTA ®

Takeda Pharma Ltda.

Comprimido revestido de liberação retardada

40 mg

TECTA®

pantoprazol magnésico di-hidratado

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada de 40 mg. Embalagens com 30, ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 40 mg contém:
pantoprazol magnésico di-hidratado..... 43,04 mg
(equivalente a 40 mg de pantoprazol).
Excipientes: carbonato de sódio, manitol, crospovidona, povidona, estearato de cálcio, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, propilenoglicol, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila e citrato de trietila.

1. INDICAÇÕES

TECTA 40 mg é indicado para o tratamento das esofagites de refluxo moderadas ou graves e dos sintomas de refluxo gastroesofágico. Também é indicado para tratamento intermitente de sintomas de acordo com a necessidade (*on demand*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica dos inibidores da bomba de prótons, entre os quais o pantoprazol, é incontestável, sendo estes agentes considerados como de primeira escolha para o tratamento dos transtornos gastrintestinais relacionados com a produção de ácido clorídrico no estômago. Os IBPs são pró-drogas que são convertidas em seus princípios ativos nas células parietais gástricas. Assim, está bem estabelecido que a forma absorvida do pantoprazol é a livre e neutra (não associada) seja qual for sua formulação. Esta circula no sangue e inibe de forma específica e dose-dependente a secreção de ácido clorídrico no estômago por meio de uma ação direta sobre a bomba de prótons das células parietais, exercendo assim seus efeitos terapêuticos.

De um modo global, os resultados observados nos estudos clínicos com o uso de pantoprazol magnésico – TECTA - comprovam sua eficácia e segurança no tratamento da DRGE, com taxas expressivas de cicatrização comprovada endoscopicamente e de melhora absoluta dos sintomas gastrintestinais.

Um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado (estudo CP-072), com pacientes com DRGE (n=79; estágios I-III de Savary-Miller), comparou o perfil do pH intragástrico de 24 horas após a administração de comprimidos de 40 mg de pantoprazol magnésico e de 40 mg de pantoprazol sódico uma vez ao dia por sete dias consecutivos e verificou com ambas as formulações uma inibição similar da secreção ácida e sobre o período de manutenção do pH intragástrico ≥4 em 24 horas, tanto nos casos de *H. pylori* negativo como positivo.

Um estudo clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos, com pacientes com DRGE (estágios I-III de Savary-Miller) (estudo M3-323), comparou 40 mg de pantoprazol magnésico (n= 322) com 40 mg de pantoprazol sódico (n=314). A variável primária foi a cura da esofagite de refluxo confirmada por endoscopia. Após 4 semanas de tratamento, as taxas de cura na população ITT foram de 72,7% e 66,2%, respectivamente com pantoprazol magnésico e pantoprazol sódico, o que permitiu concluir que o pantoprazol magnésico é superior ao pantoprazol sódico (Dif. 6,4; IC 95% 0,43;12,43). Após 8 semanas de tratamento, as taxas de cura na população ITT foram de 87,3% com pantoprazol

magnésico e 85,0% com pantoprazol sódico (dif. 2,2; IC de 95% -2,3;6,7), comprovando a eficácia comparável dos dois sais.

Um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico e de grupos paralelos comparou as taxas de cicatrização comprovada endoscopicamente no tratamento de pacientes com DRGE (grau A-D de Los Angeles) (estudo M3-906) com pantoprazol magnésico 80 mg (*n*=1.134) e com pantoprazol sódico 40 mg (*n*=1.127), ambos administrados em dose única diária. Após quatro semanas de tratamento, as taxas de cicatrização na população ITT foram de 65,7% no grupo pantoprazol-Mg e 62,2% no grupo pantoprazol-Na. Após oito semanas de tratamento, as taxas de cicatrização foram de 93,4% e de 95,0%, respectivamente. A presença do *H. pylori* não interferiu nos resultados. Este estudo demonstrou superioridade do pantoprazol-Mg 80 mg sobre o pantoprazol-Na 40 mg após quatro semanas de tratamento considerando-se os graus A a D da classificação de Los Angeles para a esofagite de refluxo.

Outro estudo, com metodologia semelhante à do anterior, mas com pacientes com DRGE grau C-D da classificação de Los Angeles (estudo M3-904), comparou o pantoprazol magnésico 80 mg (*n*=444) com o pantoprazol sódico 40 mg (*n*=457), ambos administrados em dose única diária. O índice de cura na população ITT (taxas de cicatrização endoscopicamente confirmada da esofagite de refluxo) após quatro semanas foi de 39,19% (IC de 95%: 34,62; 43,90) com o pantoprazol-Mg 80 mg e de 38,29% (IC de 95%: 33,82; 42,92) com o pantoprazol-Na 40 mg. Após oito semanas de tratamento, as taxas de cicatrização foram de 78,83% no grupo pantoprazol-Mg e de 78,34% no grupo pantoprazol-Na. Todos os escores do questionário clínico ReQuest™ diminuíram consideravelmente do dia 0 para o dia 28 com ambos os tratamentos; as taxas gerais do escore total de melhora dos sintomas do ReQuest™ foram de 63,61% no grupo pantoprazol-Mg versus 63,03% no grupo pantoprazol-Na. Após 28 dias de tratamento, cerca de 80% tiveram seus sintomas melhorados por pelo menos uma vez de acordo com o escore total do ReQuest™, enquanto mais de 60% tiveram enfim seus sintomas definitivamente melhorados no dia 28.

Avaliaram-se a segurança e a eficácia do uso de pantoprazol magnésico 40 mg em comparação com pantoprazol sódico 40 mg em pacientes com DRGE (estágios I-III de Savary-Miller) foi avaliada através do estudo MX-023. Os fármacos foram administrados em dose única diária por quatro ou oito semanas. Em ambos os tratamentos, as taxas de cicatrização das diferentes populações decresceram com o aumento do estágio da DRGE (I, II e III) após quatro e oito semanas de terapia, sem se notassem diferenças significativas entre os grupos com os tratamentos. Com o pantoprazol-Mg, as taxas de cicatrização após as quatro e oito semanas de tratamento foram maiores nos pacientes com *H. pylori* positivo do que nos pacientes com *H. pylori* negativo; com o sal sódico observou-se uma tendência oposta. Os escores de todos os onze sintomas gastrintestinais avaliados diminuíram intensamente durante o curso do estudo e também foram comparáveis entre os grupos tratados. Treze pacientes (5%) apresentaram eventos adversos durante o estudo (sete com o pantoprazol-Mg e seis com o pantoprazol-Na). Apenas 3,3% dos eventos foram relacionados com os fármacos em estudo (seis com o pantoprazol-Mg e dois com o pantoprazol-Na). Os eventos mais comuns foram: cefaleia (n=3 – um com Mg e dois com Na), diarreia (n=2 – um em cada grupo) e hipersensibilidade (n=1 com Mg).

Um estudo multicêntrico aberto avaliou a melhora dos sintomas da DRGE em 3665 pacientes por meio do questionário ReQuest™ (escores <1,7 significam ausência de DRGE). Ao final de quatro semanas de tratamento com pantoprazol magnésico (40 mg uma vez ao dia por 28 dias), as porcentagens de pacientes com escores <1,7 nos diversos sintomas foram: 77,3% para queixas de hiperacidez; 76,9% para sintomas abdominais altos; 78,7% para sintomas abdominais baixos; 86,7% para náuseas; 81,9% para transtornos do sono; 73,9% para impacto no bem-estar geral. Na avaliação dos pesquisadores ao final do tratamento, as porcentagens de pacientes apresentando melhora completa dos sintomas (usando uma escala de Likert) foram: 62% para pirose (de 1,6 basal para 0 pós-tratamento), 68,7% para regurgitação (de 2,6 para 0 pós-tratamento), 71,5% para dor abdominal (de 9,5 para 0 pós-tratamento), 86,3% para náusea (de 30,8 para 0 pós-tratamento), 94,6% para dispneia (de 3,5

para 0 pós-tratamento) (todos os valores $p<0,001$). [Lopez L, *et al*. Gastroenterol 2008;134(4 Suppl 1):A-177; Lopez LH, *et al*. Gut 2006;55(Suppl V):A275].

Referências bibliográficas:

Adamek RJ. Tratamento triplo modificado a curto prazo com pantoprazol, claritromicina e metronidazol para a cura da infecção por Helicobacter pylori – DMW – *Dtsch. Med. Wschr*1995,120:358-60. /Adamek RJ, et al. Cure of H-pylori infection using a 7-day triple therapy combining pantoprazole with two antibiotics. *Helicobacter* 1998;3(3):206-11. / Bancu LV. Comparison between standard doses of omeprazole and pantoprazole in the treatment of gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Gut* 2002;51(Suppl III):A164.

Bardhan KD, et al. Pantoprazole based 10 day triple therapy is effective in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Therap* 1998;12;185-9. / Bardhan KD. Pantoprazole: A new proton pump inhibitor in the management of upper gastrointestinal disease. *Drugs of today* 1999;35:773-808. / Bochenek WJ. Pantoprazole heals erosive esophagitis more effectively and provides greater symptomatic relief than placebo or nizatidine in gastroesophageal reflux disease patients. *Gastroenterology* 1999; 116(4;Suppl. 2):A125. / Bosseckert H. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in patients with acute gastric ulcers: multicentre, open randomised, controlled studies. *Intern Clin Pract Ser* 1997;15:19-22. / Castro E, et al. Efficacy on eradication of H. pylori with three different schedules. *Gastroenterology* 2001;120(5;Suppl 1):A581. / Cheer SM, et al. Pantoprazole: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003;63(1):101-32. / Chinzon D, et al. Pantoprazole in the treatment of peptic disease in Brazilian general practice. *Gut* 1999;45(supl. 5):A100. Abst. P0102. / Dajani A, et al. A one week regimen of pantoprazole plus clarithromycin and amoxocillin for therapy of H. pylori infection. *Gastroenterology* 1998;111(S 4 pt 2):A97. / Dammann HG. Pantoprazole: A pharmacological and clinical profile. Today's Ther Trends 1997;15(2):109-36. / Dani R, et al. Pantoprazole (pz), clarithromycin (cla) and furazolidone (fz) in the eradication of H. pylori (HP): factors associated to treatment failure. *Gut* 2000; 47(Suppl III):A34. / Dibildox M, et al. Superioridad del pantoprazol sobre la ranitidina en el tratamiento de la ulcera duodenal. Experiencia clinica Mexicana. Grupo Mexicano de Estudio del Pantoprazol en Ulcera Duodenal. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61(3):193-8. / Eissele R, et al. Equivalent efficacy of pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg in patients with GERD. *Can J Gastroenterol* 2002;16(Suppl A):137. / Ellenrieder V, et al. Influence of clarithromycin dosage on pantoprazole combined triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(7):613-8. / Gallo S, et al. Superioridad clinica del pantoprazol sobre la ranitidina en la curacion de la esofagitis por reflujo grado II y III. Estudio prospectivo, doble ciego, doble placebo. Experiencia clinica mexicana Grupo Mexicano de Estudio del Pantoprazol. *Rev Gastroenterol México* 1998;63(1):11-6. / Hotz J, et al. Pantoprazole is Superior to Ranitidine in the Treatment of Acute Gastric Ulcer. *Scand J Gastroentrol* 1995;30:111-5. / Judmaier G, et al. Comparison of Pantoprazole and Ranitidine in the Treatment of Acute Duodenal Ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:81-6. / Koerner T, et al. Comparable efficacy of Pantoprazole 40 mg vs. Omeprazole MUPS 40 mg in patients with GERD II/III. *Gut* 2002;51(Suppl III):A166. / Lopez L, et al. Symptoms improvement evaluation in GERD patients: Assessed independently by physicians and patients using the Request Questionnaire before and after Pantoprazole Magnesium 40mg o.d. for 28 days treatment. *Gastroenterol* 2008;134(4 Suppl 1):A-177. / Lopez LH, et al. Effectiveness of pantoprazole magnesium dihydrate in the treatment of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2006;55(Suppl V):A-275. / Luna P, et al. Erradicacion de la infeccion por helicobacter pylori

en la practica clinica: eficacia y incidencia de efectos adversos de un esquema de tratamiento de una semana de duración que combina pantoprazol, subcitrato de bismuto coloidal, tetraciclina y metronidazol. *Pren Med Argent* 1999;86(8):800-7.
Poole P. Pantoprazole. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(11):999-1008. / Scheirle A, et al. Clinical superiority of pantoprazole vs ranitidine in patients with florid duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1997;12(4; Suppl 1):A281. / Scholten T, et al. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(6):587-94. / Scholten T, et al. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. *Digestion* 2005:72(2-3):76-85. / van Rensburg CJ, et al. Improved duodenal ulcer healing with pantoprazole compared with ranitidine: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:739-43.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

TECTA - pantoprazol magnésico di-hidratado - é um inibidor da bomba de prótons (IBP). Sua substância ativa – o pantoprazol - é um benzimidazol substituído que, independentemente de sua formulação como sal neutro ou como ácido livre, inibe prontamente e de forma específica e dose-dependente a secreção de ácido clorídrico no estômago por meio de uma ação direta sobre a bomba de prótons das células parietais.
Sua substância ativa – pantoprazol - é uma base racêmica fraca que, após absorção, acumula-se de maneira seletiva e progressiva nos canalículos ácidos das células parietais, onde a molécula se protona e se converte rapidamente em sua forma ativa – pantoprazol, uma sulfonamida cíclica, que se liga à enzima H^+K^+ATPase (bomba de prótons) através de uniões dissulfeto covalentes com as cisteínas 813 e 822, inibindo sua ação. Assim, o pantoprazol inibe de modo eficaz a última etapa da produção de ácido no estômago, o que se reflete em uma potente e prolongada supressão da secreção ácida basal e estimulada com consequente redução da acidez no estômago e com um aumento reversível de gastrina proporcional à redução da acidez.
Pantoprazol não exerce efeitos sobre os receptores de histamina, de acetilcolina ou de gastrina. A organoespecificidade e a seletividade de pantoprazol decorrem do fato de ele somente exercer plenamente sua ação em meio ácido (pH <3), mantendo-se praticamente inativo em valores de pH mais elevados. Consequentemente, seu completo efeito farmacológico e terapêutico somente pode ser alcançado nas células parietais secretoras de ácido.[1] Por meio de um mecanismo de "feedback", este efeito diminui à medida que a secreção ácida é inibida.
Pantoprazol proporciona um tempo maior para o retorno da secreção de ácido clorídrico do que outros IBPs, muito similar ao tempo previsto para a reposição biológica ou a biossíntese de novas bombas de prótons. Pantoprazol é o único IBP que se une à cisteína 822, a qual se localiza na porção mais profunda da molécula da bomba de prótons e não é acessível à ação do agente redutor glutationa que reverte a atividade inibitória da secreção de ácido da maioria dos IBPs. Isto se traduz clinicamente em um tempo de ação maior.
O início de sua ação ocorre logo após a administração da primeira dose e o efeito máximo é cumulativo, acontecendo dentro de três dias. A produção ácida total é restabelecida três dias após a interrupção da medicação.

Propriedades farmacocinéticas

TECTA - pantoprazol magnésico di-hidratado – é um sal estável com dois radicais de pantoprazol e duas moléculas de água para cada íon magnésio. A solubilidade do sal de magnésio em água (0,3 g/l) é menor do que a do sal de sódio (300 g/l). O revestimento de proteção gástrica do comprimido proporciona ao pantoprazol magnésico a proteção necessária contra a acidez gástrica. Uma vez alcançado o duodeno, cujo pH é em torno de 6, o sal se dissolve, estabelecendo um equilíbrio entre o sal de pantoprazol (ânion pantoprazol/Mg^{++}) e o pantoprazol “livre”. A proporção da fração livre é determinada por meio do pKa (constante de dissociação) do imidazol e depende do pH do meio e não do

cátion. As propriedades proteolíticas dos IBPs caracterizam-se por dois valores de pKa que descrevem o equilíbrio para a protonização do anel piridina (py-pKa 3,92 para o pantoprazol) e para a liberação de um próton a partir do nitrogênio benzimidazólico (imidazol pKa, 8,19 para pantoprazol). Em um pH de 6,2, cerca de 99% do pantoprazol magnésico se converte em seu estado neutro, o qual atravessa as membranas biológicas intestinais de um modo muito mais fácil do que em seu estado iônico. Independentemente da forma em que foi absorvido (magnésica ou sódica), o valor plasmático do pantoprazol a um pH de 7,4 é de 86% (disponível em estado neutro) e somente 14% se apresenta em forma de ânion de pantoprazol unido a qualquer cátion disponível. Deve-se ressaltar que isto ocorre independentemente do sal administrado.
Depois da dissolução do comprimido gastrorresistente no intestino, o pantoprazol é absorvido rápida e completamente e a concentração plasmática máxima é alcançada mesmo após uma administração única. O tipo de sal administrado é um fator importante para otimizar o grau de absorção intestinal. Estudos comparativos com comprimidos de 40 mg de pantoprazol magnésico em indivíduos sadios mostraram um interessante perfil farmacocinético: uma C_{max} consideravelmente mais baixa que a do pantoprazol sódico, mantendo uma área sob a curva (ASC) comparável. A C_{max} (mg/mL) do sal de magnésico foi de 65% em jejum e de 73% pós-prandial, em comparação com o sal sódico. Os estudos de farmacocinética comparando os dois sais mostraram que a ASC do pantoprazol magnésico é quase 100% similar à do pantoprazol sódico, tanto em jejum como pós-prandial.
Concentrações séricas máximas em torno de 2 – 3 µg/mL de pantoprazol magnésico são atingidas dentro de aproximadamente 2,5 horas após a ingestão oral, sendo que estes valores permanecem constantes após administrações múltiplas. Após uma dose oral de 40 mg, as concentrações séricas máximas de aproximadamente 1,3 µg/mL e 1,4 µg/mL são obtidas após cerca de 2,5 e 6 horas em condições de jejum e sob alimentação, respectivamente. A ASC é de aproximadamente 4 µg·h/mL. O tempo para atingir as concentrações séricas máximas aumenta levemente quando o medicamento é administrado com um desjejum altamente calórico. Levando-se em conta a longa duração da ação do pantoprazol, que excede em muito o período no qual as concentrações séricas são mensuráveis, esta variação observada no t_{max} é considerada sem importância clínica.
O volume de distribuição gira em torno de 0,15 l/kg e a taxa de depuração é de aprox. 0,1 l/h/kg. A meia-vida de eliminação é de 1 h. Ao contrário dos demais IBPs, o metabolismo dos enantiômeros de pantoprazol não apresenta estereosseletividade, não ocorrendo interferência na eficácia terapêutica. Como o metabolismo e a eliminação do pantoprazol são independentes do sal utilizado, os metabolizadores lentos do pantoprazol acarretarão uma eliminação retardada do sal de magnésico. 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 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 tanto após administração oral como intravenosa. A meia-vida de eliminação, a depuração e o volume de distribuição são considerados como independentes da dose.
A ligação de pantoprazol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98%. Pantoprazol é quase completamente metabolizado no fígado. Estudos com pantoprazol sódico em humanos não revelam nenhuma inibição ou ativação do sistema do citocromo P450 (CYP 450) do fígado.
A eliminação renal representa a principal via de excreção (cerca de 80%) dos metabólitos de pantoprazol; o restante é excretado com as fezes. O principal metabólito presente tanto na urina quanto no plasma é o desmetilpantoprazol, o qual está 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*:*

O pantoprazol magnésico é absorvido completamente após administração oral, conforme se pode deduzir da correspondência de biodisponibilidade existente entre pantoprazol magnésico e o sal sódico, a qual é de 100% para a dose de 40 mg. A biodisponibilidade absoluta com o comprimido de pantoprazol sódico é de 77%. Como a biodisponibilidade do sal de magnésio corresponde à do sal de sódio, não deve ocorrer nenhuma influência da ingestão

concomitante com alimentos sobre a ASC (área sob a curva), a concentração plasmática e, portanto, sobre a biodisponibilidade do pantoprazol. Somente a variabilidade do tempo (*lag-time*) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos.

- Dados de segurança pré-clinicos:

Os dados dos estudos pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, mutagenicidade, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e reprodução geral.
Nos estudos de toxicidade aguda com roedores (ratos e camundongos) com pantoprazol magnésico, não se observaram efeitos tóxicos com nenhuma das doses administradas (100, 300, 1.000 mg/kg). Os valores da dose letal média (DL_{50}) para a administração oral foram superiores a 700 mg/kg em camundongos e a 900 mg/kg em ratos; no cão variou entre 266 a 887 mg/kg. Em geral, em estudos de dose única foram toleradas doses maiores de pantoprazol magnésico do que do sal de sódio, tanto por ratos quanto por camundongos.
Não se observaram diferenças quantitativas ou qualitativas no padrão dos efeitos tóxicos em ratos após administrações repetidas de doses iguais de pantoprazol, tanto do sal de magnésio quanto do de sódio. Não se detectaram diferenças significativas nas características toxicocinéticas entre as duas formas de sal em ratos. Nos estudos de toxicidade crônica (12 meses em ratos e 6 meses em cães) com doses orais variadas, verificou-se hipergastrinemia relacionada à dose, reversível após o período de recuperação de quatro ou oito semanas. As alterações foram consideradas como consequência da ação farmacológica do composto, principalmente pela administração prolongada, e à profunda inibição da secreção ácida.
A ativação da tireóide em experimentos animais é devida à rápida metabolização dos hormônios tireoidianos no fígado e foi descrita de maneira semelhante com outros medicamentos. Com doses elevadas de pantoprazol (200 mg/kg/dia) administradas a ratos por longos períodos observou-se um discreto aumento na ocorrência de adenomas e carcinomas das células foliculares associadas com a dissociação da tiroxina no fígado do rato. Em estudos de longo prazo em cães, só se observaram aumentos do peso da tireoide, sem alterações histológicas. Como a dose terapêutica no homem é baixa, não se esperam nem se relataram alterações tireoidianas.
Não se observaram efeitos tóxicos adicionais durante a administração concomitante de diferentes antibióticos e pantoprazol.
Nos estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos (correspondente ao período de vida dos animais) observaram-se neoplasias neuroendócrinas no estômago com doses de 50 mg/kg/dia (cerca de 100 vezes as doses em humanos), mas este tipo de alteração não foi relatado em camundongos e cães. Também se relataram tumores hepatocelulares em roedores com administração de doses elevadas de pantoprazol. Estes tipos de tumor em roedores não é indicativo de risco carcinogênico humano, uma vez que os tumores induzidos em ratos e camundongos por pantoprazol sódico foram resultado de mecanismos não genotóxicos que não são relevantes em humanos. Os tumores foram induzidos nos roedores sob doses que apresentam exposição mais elevada que o uso terapêutico humano. Com base nos dados cinéticos, a exposição ao pantoprazol em ratos tratados com 200 mg/kg foi 22,5 vezes maior que aquela encontrada em humanos tratados com doses orais de 40 mg. Em camundongos tratados com 150 mg/kg, a exposição ao pantoprazol foi 2,5 vezes maior que aquela em humanos.
Com base nos diversos estudos de mutagenicidade, de testes de transformação celular e de ligação ao DNA, pode-se concluir que o pantoprazol não tem potencial mutagênico ou genotóxico.
As investigações com animais não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogênicos sobre a fertilidade e o desempenho reprodutivo com doses de até 450 mg/kg/dia em ratos e 40 mg/kg/dia em coelhos (correspondente a 88 vezes a dose humana com base na superfície corporal).
A penetração na placenta foi pesquisada em ratas e se encontrou um aumento com a gestação avançada. Como resultado, a concentração de pantoprazol no feto estava levemente aumentada antes do nascimento, independentemente da via de administração.

Em estudos de reprodução animal foram observados sinais de ligeira fetotoxicidade com doses superiores a 3 mg / kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TECTA não deve ser usado em casos de hipersensibilidade conhecida ao pantoprazol, benzimidazóis substituídos ou aos demais componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária de 0 a 18 anos.

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando prescrito dentro de uma terapia combinada, seguir as instruções de uso de cada um dos fármacos.

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. Casos os sintomas persistam apesar de tratamento adequado, devem-se considerar investigações adicionais.

Em terapia de longo prazo, especialmente quando o tratamento exceder 1 ano, os pacientes devem ser mantidos sob acompanhamento regular.

- *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 TECTA pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais causadas por bactérias como *Salmonella, Campylobacter* e *C. difficile.*

- Fratura óssea:

O tratamento com inibidores da bomba de próton (IBP) pode estar associado a um aumento do risco de osteoporose relacionada a fraturas no quadril, pulso ou coluna. O risco de fratura foi maior em pacientes que receberam altas doses; múltiplas doses diárias, e no tratamento a longo prazo com IBP (um ano ou mais).

- 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).

Gravidez e lactação:

TECTA não deve ser administrado a gestantes e lactantes, a menos que seja absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nestas condições é limitada. Estudos de reprodução em animais demonstraram uma toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Estudos em animais mostraram a excreção do pantoprazol no leite materno. A excreção no leite humano foi reportada. Os dados disponíveis sobre o uso de pantoprazol em lactantes são limitados. 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.
TECTA só deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação 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 necessário o ajuste de dose.

- Pacientes pediátricos:

A segurança e eficácia do uso de TECTA não foram estabelecidas em menores de 18 anos, portanto, o seu uso não está indicado para pessoas menores de 18 anos.

- Insuficiência renal:

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Nos casos de insuficiência renal grave o paciente deve ser cuidadosamente monitorado.

- Insuficiência hepática:

Em pacientes com insuficiência hepática grave, as enzimas hepáticas devem ser monitoradas regularmente durante o tratamento com pantoprazol, particularmente em uso de longo prazo. No caso de um aumento das enzimas hepáticas, o tratamento deve ser descontinuado (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- 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 o atazanavir, nelfinavir; devido a uma redução significativa na sua biodisponibilidade.

- 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.

- Malignidade gástrica:

A resposta sintomática ao pantoprazol não exclui a presença de malignidade gástrica.

- Influência na absorção de vitamina B12:

O tratamento diário com qualquer medicamento supressor ácido, por períodos prolongados (vários anos) pode levar à má absorção da cianocobalamina (vitamina B12), causada por hipo ou acloridria. A deficiência de cianocobalamina deve ser considerada em pacientes com a Síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias que necessitam de tratamento a longo prazo, em pacientes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida de vitamina B12 (como os idosos), em tratamento de longo prazo ou se sintomas clínicos relevantes são 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 (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 orientação médica prontamente e o profissional de saúde deve considerar interromper o uso do produto.

- Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não é esperado que TECTA afete negativamente a habilidade de dirigir veículos ou usar máquinas. Reações adversas como tontura e distúrbios visuais podem ocorrer. Se afetado, o paciente não deve dirigir nem operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação medicamentosa foram conduzidos com pantoprazol sódico. O conteúdo de magnésio em um comprimido de TECTA não é clinicamente significativo (1,268 mg a cada comprimido de 40 mg). Assim, não se esperam diferenças nas interações medicamentosas entre o pantoprazol magnésico e o pantoprazol sódico.

- 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 contraceptivo oral contendo levonorgestrel e etinilestradiol, não 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 metabolizadas 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 absorção farmacocinética ph-dependente:

Pantoprazol pode interferir na absorção de medicamentos cuja biodisponibilidade dependa do pH do suco gástrico, como cetoconazol e itraconazol. Isso se aplica também a medicamentos ingeridos pouco tempo após TECTA.

- 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 o atazanavir, nelfinavir; devido a uma redução significativa na sua biodisponibilidade.

- 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.

-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.

De maneira geral, o tratamento diário prolongado com qualquer medicamento bloqueador de ácido (p. ex. mais de três anos) pode levar a má absorção da cianocobalamina (vitamina B_{12}).

- Ingestão com alimentos:
O consumo de alimentos não interfere nas ações de TECTA no organismo.

- Interferência em testes de laboratório:
Em alguns poucos casos isolados detectaram-se alterações no tempo de coagulação durante o uso de pantoprazol. Desta forma, em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos, recomenda-se a monitoração do tempo de coagulação após início, o término ou durante o tratamento com pantoprazol. Níveis de cromogranina A aumentados 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.

Efeitos 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
Conservar em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
TECTA 40 mg é um comprimido redondo com revestimento entérico amarelo, biconvexo, com gravação 40 em um dos lados.
Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia habitualmente recomendada é de um comprimido de 40 mg ao dia, antes, durante ou após o café da manhã, a menos que seja prescrito de outra maneira pelo seu médico.
A duração do tratamento fica a critério médico e depende da indicação. Na maioria dos pacientes, o alívio dos sintomas é rápido em geral um período de tratamento de quatro a oito semanas é suficiente.
TECTA destina-se exclusivamente a administração oral. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

TECTA Na doença de refluxo gastroesofágico:
Tratamento da esofagite de refluxo - um comprimido de 40 mg ao dia num período de quatro semanas. Nos casos com esofagite não cicatrizada ou com sintomas persistentes recomenda-se um período adicional de quatro semanas.
Os sintomas recorrentes poderão ser controlados administrando-se um comprimido de TECTA 40 mg ao dia, quando necessário (*"on demand"*), de acordo com a intensidade dos sintomas. Considerar a mudança para terapia contínua nos casos em que os sintomas não puderem ser devidamente controlados por terapia *"on demand"*.
Em casos isolados de esofagite de refluxo, a dose diária pode ser aumentada para dois comprimidos ao dia, particularmente nos casos de pacientes refratários a outros medicamentos antiulcerosos.

Populações especiais
Pacientes idosos: não é necessário o ajuste posológico.
Pacientes com insuficiência renal: não é necessário o ajuste posológico.
Pacientes com insuficiência hepática: a dose diária de 20 mg de pantoprazol (1 comprimido de 20 mg de pantoprazol sódico) não deve ser excedida em pacientes com insuficiência hepática grave (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Pacientes pediátricos: A segurança e eficácia do uso de TECTA não foram estabelecidas em menores de 18 anos, portanto, o seu uso não está indicado para pessoas menores de 18 anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança do TECTA não deve diferir do observado com o pantoprazol sódico 40 mg, uma vez que ambos contêm o mesmo princípio ativo – o pantoprazol "livre" dissociado (ânion pantoprazol, íons Mg ou Na). Isso tem sido confirmado pela experiência pós-comercialização com pantoprazol magnésio.
O pantoprazol (a substância ativa) é muito bem tolerado, de modo que a maioria dos eventos adversos observados tem sido leve e transitória, não apresentando nenhuma relação consistente com o tratamento.
Assim, podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso do produto:

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

Reações raras (ocorrem em 0,01% a 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 grave, icterícia, insuficiência hepática, nefrite tubulointersticial (com possível progressão para insuficiência dos rins), síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), fotossensibilidade, fraturas no quadril, pulso ou coluna, hipocalcemia* e hipocalemia*.

*Hipocalcemia e / ou hipocalemia podem estar relacionadas à ocorrência de hipomagnesemia (veja a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipomagnesemia).

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

10. SUPERDOSE

A exposição sistêmica com até 80 mg de pantoprazol magnésico administrado oralmente foi bem tolerado. 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 ser adotadas as medidas habituais de suporte e controle dos sintomas e de manutenção das funções vitais.
Não existe um antídoto específico conhecido para o pantoprazol.

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

MS – 1.0639.0256
Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF-SP nº 33.461

Importado por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado por:
Takeda GmbH
Oranienburg-Alemanha

Embalado por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. CQ. - Jaguariúna - SP
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

TC40_0522_0622_VPS

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/05/2014	0392610/14-9	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	7/3/2013	0173749/13-0	1470 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação da alteração de texto de bula	N/A	Todos – Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 15 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 45 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
20/03/2015	0249089/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2015	0249089/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2015	COMPOSIÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES	VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 15 40 MG COM REV CT BL

							MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		AL/AL X 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 45 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
26/08/2016	2220558/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2220558/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 15 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 45 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60

29/08/2016	2230127/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2016	2230127/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2016	- DIZERES LEGAIS - COMPOSIÇÃO	VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
29/01/2018	0068830/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	0068830/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Populações Especiais	VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
11/04/2019	0329794/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2019	0329794/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2019	APRESENTAÇÕES	VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
28/08/2019	2068182/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2019	2068182/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2019	APRESENTAÇÕES	VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
28/05/2020	1679285/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020	1679285/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020	COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60

15/01/2021	0189095/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2021	0189095/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS DÍZERES LEGAIS	VPS	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
14/06/2022	xxxxxxx/xx-x	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2022	xxxxxxx/xx-x	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60