



RIOPAN[®]

Takeda Pharma Ltda.

Suspensão – 80mg/ml

**APRESENTAÇÃO**

Suspensão de 80 mg/ml. Frascos de 240 ml (sabor menta).

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada ml da suspensão contém 80 mg de magaldrato (aluminato de magnésio hidratado, contendo no mínimo 80% de magaldrato anidro).

Excipientes: hipromelose, dimeticona, ciclamato de sódio, goma arábica, mentol, óleo de hortelã-menta, sulfato de prata, gliconato de clorexidina e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Na hiperacidez gástrica: pirose, esofagite de refluxo, gastrite aguda e crônica, úlcera gástrica e duodenal, profilaxia da úlcera péptica por estresse, distúrbios funcionais do estômago (intolerância a certos alimentos ou medicamentos), irritação gástrica devido ao consumo de álcool, fumo ou café.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de antiácidos como o magaldrato na terapia dos transtornos cloridropépticos mantém sua importância devido à capacidade comprovada de neutralização quase imediata do pH intragástrico, o que se reflete na redução da sintomatologia.¹ A eficácia clínica está estabelecida há várias décadas, e recentes evidências indicam que o uso de antiácidos como primeiro passo na terapêutica escalonada (*step-up*) das doenças ácido-relacionadas é tão eficaz quanto o uso dos IBPs, além de econômica.^{2,3} A ação do magaldrato sobre o pH intragástrico foi avaliada em um estudo comparativo em voluntários adultos com um antiácido à base de carbonato de cálcio e carbonato de magnésio (doses equimolares) e com um placebo; a pH-metria intragástrica por um período de três horas mostrou elevação consistente do pH durante os primeiros 30 minutos após a administração dos antiácidos, com diferença significativa em relação ao placebo ($p < 0,05$). Somente o Riopan® proporcionou aumento estatisticamente significativo do pH durante os primeiros 5 minutos, demonstrando um início de ação mais rápido.⁴ Estes resultados confirmam os observados em um estudo sobre o perfil circadiano do pH gástrico em pacientes sob cuidados intensivos tratados com magaldrato: 10 ml a cada duas horas mantiveram o pH entre 6 e 7 num período de 24 horas.⁵

Nos sintomas de refluxo gastroesofágico, magaldrato proporcionou o desaparecimento dos sintomas em 73,9% dos pacientes em comparação com 81,6% do alginato de sódio (NS).⁶

Magaldrato (100 mmol/dia) foi comparado com ranitidina (300 mg/dia) na cicatrização de úlceras gástricas e foi mais eficaz do que a ranitidina contra dor noturna ($p < 0,05$). As taxas de cicatrização após quatro semanas foram respectivamente de 65% e 79% e de 80% e 83% após oito semanas.

Admitindo-se um processo de cicatrização contínua, metade das áreas das úlceras estava cicatrizada em 2,5 semanas com magaldrato e em 3 semanas com ranitidina ($p > 0,05$).⁷

Um estudo comparativo com cimetidina (duplo-cego, *double-dummy*) com controle endoscópico em pacientes com úlcera duodenal demonstrou índice de cicatrização de 80% com o magaldrato e de 55% com o bloqueador H_2 ao final de oito semanas de tratamento, embora as dores diurnas e noturnas tenham diminuído igualmente em ambos os grupos.⁸ Em um estudo nacional, doses muito baixas de magaldrato (88 mmol/dia) foram comparadas mediante controle endoscópico com a dose padrão de cimetidina (800 mg/dia) na cicatrização de úlceras duodenais, tendo-se relatado índices de cicatrização de 80,8% com magaldrato (10 ml após o jejum e o almoço e 20 ml ao deitar) e de 88% com cimetidina (400 mg pela manhã e à noite) (sem significância estatística), após oito semanas de terapia, confirmando que o magaldrato é tão eficaz quanto a cimetidina na cicatrização da úlcera péptica.⁹

Em um estudo multicêntrico com 1.196 pacientes que apresentavam gastrite, mais de 70% dos sintomas analisados haviam desaparecido com o uso de magaldrato na dose de 800 mg quatro vezes ao dia por quatro semanas.¹⁰

Na gastrite hemorrágica aguda, observou-se controle da hemorragia em 89% dos pacientes com a administração de magaldrato.¹¹ Outro estudo relatou controle completo da hemorragia gástrica em 92% dos casos tratados com magaldrato.¹² A profilaxia de hemorragia gastrointestinal em pacientes com doenças graves, hospitalizados por longos períodos, foi avaliada em comparação com placebo, tendo-se verificado a ocorrência de sangramento em 23% dos pacientes tratados com placebo e em 1,9% dos tratados com magaldrato (800 mg a cada 4 h) ($p < 0,01$), o que levou à conclusão de que o magaldrato é um antiácido eficaz e seguro na prevenção de hemorragias em pacientes hospitalizados.¹³

Referências bibliográficas:

1. Scarpignato C, *et al.* Acid suppression therapy: where do we go from here. *Dig Dis* 2006;24(1-2):11-46. 2. Ford AC, Moayyedi P. Managing dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(4):288-94. 3. Van Marrewijk CJ, *et al.* Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9659):215-25. 4. Sulz MC, *et al.* Comparison of two antacid preparations on intragastric acidity – a two-centre open randomised cross-over placebo-controlled trial. *Digestion* 2007;75(2-3):69-73. 5. Dammann HG, *et al.* [Effects of magaldrate on circadian profile of gastric juice pH in medical intensive care patients.] *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106(44):1457-8. 6. Giannini EG, *et al.* A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci* 2006;51(11):1904-9. 7. Miederer SE, *et al.* [Magaldrate compared to ranitidine. The healing rate of stomach ulcer using magaldrate (100 mmol/d) versus ranitidine (300 mg/d)]. *Fortschr Med* 1986;104(3):921-5. 8. Paoluzi P, *et al.* Comparison of magaldrate and cimetidine in short-term treatment of duodenal ulcer. *Clinical Trials J* 1988;25(1):72-9. 9. Zaterka S, *et al.* Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. *Dig Dis Sci* 1991;36(10):1377-83. 10. Begent H, *et al.* Erfahrungen mit Riopan® (Magaldrat) in der Therapie säurebedingter Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes. *Therapiewoche* 1983;33:4127. 11. Simonian SJ, Curtis LE. Treatment of hemorrhagic gastritis by antacid. *Ann Surg* 1976;184:429-34. 12. Curtis LE, *et al.* Evaluation of the effectiveness of controlled pH in management of massive upper gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1973;125(4):474-6. 13. Estruch R, *et al.* Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(8):819-26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O magaldrato (aluminato de magnésio hidratado), princípio ativo de Riopan®, não é uma simples mistura física dos dois componentes - magnésio e alumínio -, mas uma monossubstância em que estes elementos são ligados de maneira a formar uma entidade química. Como se comprovou experimentalmente, a atividade adsorvente e neutralizante deste composto é bastante elevada, superando consideravelmente a proporcionada por uma simples mistura.

Uma vez que a ativação intragástrica de Riopan® (liberação dos hidróxidos de alumínio e magnésio) é proporcional ao grau de acidez gástrica, o seu efeito neutralizante se adapta automaticamente às necessidades momentâneas de cada caso, evitando a neutralização total ou até a formação de um meio gástrico alcalino, indesejável por várias razões. Por esta autorregulação, o pH obtido pelo Riopan® oscila dentro da faixa ideal de pH, de 3,5 a 5,0, não ultrapassando este último valor, mesmo com administrações repetidas e prolongadas. Ao mesmo tempo, Riopan® adsorve e inativa a lisolecitina e os ácidos biliares que, na ocorrência refluxo duodenogástrico, desempenham papel importante como fatores etiopatogênicos da úlcera péptica e da esofagite.

Propriedades farmacodinâmicas

O magaldrato presente em Riopan® é um composto de estrutura química uniforme formado por uma ligação firme de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio, que se apresenta como substância finamente dividida e, portanto, de grande superfície total com forte atividade superficial, o que explica em parte sua alta capacidade de neutralização (tamponamento) e a rapidez do seu efeito. A ação do magaldrato está baseada na neutralização do ácido gástrico: 800 mg de magaldrato neutralizam cerca de 18-25 mEq de ácido clorídrico. A atividade antiácida é atribuída à ligação de prótons aos íons sulfato e hidróxido da camada intersticial entrelaçada, fazendo com que a estrutura entrelaçada se decomponha durante a neutralização. Também ocorre ligação “dose-dependente” e “pH-dependente” a ácidos biliares e lisolecitina. Em complemento à sua capacidade de neutralização, o magaldrato contribui para a atividade de citoproteção da mucosa pela estimulação da síntese de prostaglandina E2 (PGE2) endógena. Relatou-se, ainda, que ocorre um aumento da gastrina sérica basal e uma diminuição da densidade das células-G antrais, permanecendo inalterada a secreção de ácido gástrico na administração de magaldrato, refletindo uma ação direta independente do pH sobre as células-G antrais.

Propriedades farmacocinéticas

O magaldrato não é absorvido no trato gastrointestinal. Durante o processo de neutralização, pequenas quantidades de íons magnésio e alumínio são liberadas e, durante o trânsito intestinal, convertidas em fosfatos solúveis e excretadas pela evacuação. A mesma proporção de cátions é absorvida. Um pequeno aumento no nível de alumínio sérico pode ocasionalmente ser encontrado estável em pessoas com função renal normal.

Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda para antiácidos não foi determinada devido à baixa absorção (10% para magnésio e cerca de 1% para alumínio) e excreção renal relativamente rápida.

Em pacientes com função renal prejudicada podem ocorrer altos níveis plasmáticos e teciduais de alumínio (depósitos de alumínio predominantemente nos nervos e no tecido ósseo) e fenômenos de superdose.

No tratamento a longo-prazo com antiácidos contendo alumínio pode ocorrer redução da absorção de fosfato.

O potencial mutagênico do magaldrato ainda não foi suficientemente investigado. Para compostos de alumínio não há evidência relevante de potencial mutagênico.

Não há estudos sobre potencial carcinogênico do magaldrato nem estudos sobre embriotoxicidade em animais. Não há evidência de algum risco ou malformação em humanos.

Efeitos embriotóxicos e fetotóxicos foram observados com outros compostos de alumínio. Estudos em ratos mostraram aumento da mortalidade pós-natal e desenvolvimento neuromotor retardado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Insuficiência renal. Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade. Não existe experiência suficiente no tratamento desta faixa etária com o produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Agitar o frasco da suspensão antes de usar. Sendo bem tolerado e ainda livre de sacarose e pobre em sódio, Riopan® pode ser administrado inclusive a pacientes diabéticos ou hipertensos. A não ser em indicações muito especiais, sob cuidadosa supervisão médica, aconselha-se não ultrapassar a dose máxima de 80 ml da suspensão (16 colheres de chá) por dia nem administrar esta dose diária máxima durante período superior a duas semanas. Se os sintomas persistirem por mais de duas semanas durante o tratamento, deve-se realizar um exame clínico para excluir a presença de alguma doença maligna. O pH elevado do suco gástrico aumenta o risco de colonização da mucosa gástrica por organismos patogênicos, os quais podem, por exemplo, levar a uma incidência maior de pneumonia nosocomial em pacientes sujeitos à ventilação artificial.

Gravidez e lactação: Não existem estudos com o produto na gravidez humana. Riopan® só deve ser usado na gestação quando os benefícios forem superiores aos possíveis riscos. Durante a gravidez, Riopan® deve ser usado apenas por curto período, a fim de evitar sobrecarga de alumínio para o feto. Estudos em animais demonstraram que os sais de alumínio podem ter efeitos prejudiciais sobre a descendência. Não existem dados sobre a excreção de magaldrato/dimeticona no leite humano, mas admite-se que os compostos de alumínio passam para o leite. Devido à baixa absorção, acredita-se não haver risco para o recém-nascido.

Categoria B de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se estiver amamentando.

Pacientes pediátricos: Riopan® não deve ser administrado a crianças menores de 12 anos.

Pacientes idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso de Riopan® por pacientes idosos.

Pacientes portadores de nefropatias: Não devem fazer uso prolongado da dose máxima, exceto sob expressa recomendação e vigilância médica.

Pacientes com função renal prejudicada (clearance de creatinina <30 ml/min): Somente devem fazer uso de Riopan® com regular monitoração dos níveis séricos de magnésio e alumínio. O nível sérico de alumínio não deve ultrapassar 40 ng/ml.

Pacientes que necessitam de diálise: Devem ter cuidadosa e particular atenção devido à possível relação entre elevados níveis de alumínio sérico e o desenvolvimento de encefalopatias. No tratamento a longo-prazo, as concentrações de alumínio no sangue devem ser avaliadas regularmente e não exceder 40 ng/ml.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Da mesma forma que outros preparados antiácidas, Riopan® pode reduzir a absorção de medicamentos como tetraciclina, derivados de quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino e norfloxacino), digoxina, benzodiazepínicos, bisfosfonatos, derivados imidazólicos (fluconazol e outros), cimetidina, compostos de ferro, indometacina, isoniazida, clorpromazina e hormônios tireoidianos. Portanto, a administração de outros medicamentos deve ser feita com um intervalo de uma a duas horas após a administração de Riopan®. A absorção de levodopa aumenta quando administrada simultaneamente com Riopan®. Pode-se observar uma possível potencialização dos efeitos anticoagulantes dos derivados da cumarina.

A administração concomitante de antiácidos contendo alumínio e bebidas ácidas (sucos de fruta, vinho, etc.) aumenta a absorção intestinal do alumínio. O mesmo se aplica a comprimidos efervescentes contendo ácido cítrico ou tartárico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Manter o frasco de Riopan® suspensão ao abrigo da luz, dentro da embalagem do produto.

Após aberto, válido por 6 semanas (45 dias). Evite o congelamento da suspensão.

Riopan® 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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento em embalagem original.

Riopan® suspensão tem cor branco-acinzentada e sabor e odor característicos de menta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Em casos de distúrbios gástricos leves, como distúrbios funcionais do estômago (intolerância a certos alimentos ou medicamentos), irritação gástrica devido ao consumo de álcool, fumo ou café, especialmente quando associados a quadros de flatulência e distensão abdominal por excesso de gases, a dose recomendada é de duas colheres de chá (10 ml) da suspensão quando da ocorrência de sintomas, quatro vezes ao dia, de preferência uma hora após as refeições e ao deitar, ou a critério médico. Não ultrapassar a dose máxima de 80 ml da suspensão (16 colheres de chá) por dia. Esta dose máxima não deve ser administrada por período superior a duas semanas.

Em casos de gastrite ou úlcera gástrica, duas colheres de chá (10 ml), quatro vezes ao dia (sempre uma hora após as principais refeições e antes de deitar). Esta medicação deve ser mantida por pelo menos quatro semanas. Quando necessário, esta dose pode ser aumentada para até 16 colheres de chá (80 ml) da suspensão ao dia.

Conforme indica a experiência, a úlcera duodenal requer doses maiores e medicação regular. Nestes casos recomendam-se, salvo prescrição médica diferente, duas a quatro colheres de chá (10 a 20 ml) da suspensão, sete vezes ao dia (uma e três horas após as principais refeições e antes de deitar). Estudos recentes mostram que doses muito menores de magaldrato (3,2 g/dia, divididos em duas a três tomadas) são tão eficazes no tratamento da úlcera duodenal quanto as altas doses tradicionalmente usadas. Este tratamento deve ser continuado até no mínimo quatro semanas após o desaparecimento dos sintomas.

O frasco da suspensão deve ser agitado antes de ser usado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos relatados com o uso deste medicamento são em geral leves e transitórios, variando sua incidência e intensidade de paciente a paciente, raramente requerendo a suspensão da medicação.

Reação muito comum (>1/10): fezes amolecidas

Reação muito rara (<1/10.000): diarreia.

Reações de frequência desconhecida (pela escassa descrição em literatura ou por se tratar de reações derivadas de situações clínicas específicas): com uso prolongado de altas doses em pacientes com insuficiência renal, o alumínio pode ser depositado no tecido nervoso e ósseo e pode ocorrer depleção de fosfato.

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em

<http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Até o momento não foram relatados sintomas relacionados a superdose. Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-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 sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0112

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5

Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

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



RISUS_0505_0212_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 |
| 05/06/2014 | xxxxxxx-xx/x | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/06/2014 | N/A | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/06/2014 | Todos – adequação RDC 47/09 | VP/VPS | 80MG/ML SUS OR C T FR PLAS OPC X 240 ML (MENTA); |



RIOPAN[®] PLUS

Takeda Pharma Ltda.

Suspensão – 80mg/ml + 10mg/ml

Comprimido mastigável – 800mg + 100mg

**APRESENTAÇÃO**

Comprimido mastigável de 800 mg (magaldrato) + 100 mg (dimeticona). Embalagem com 20 unidades (sabor menta).

Suspensão de 80 mg/ml (magaldrato) + 10 mg/ml (dimeticona). Frasco de 240 ml (sabor menta).

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido mastigável contém 800 mg de magaldrato (aluminato de magnésio hidratado, contendo no mínimo 80% de magaldrato anidro) e 100 mg de dimeticona.

Excipientes: sorbitol, macrogol, dióxido de silício, lactose, metilcelulose, aroma de menta, araquidato de cálcio, amido e álcool isopropílico.

Cada ml da suspensão contém 80 mg de magaldrato (aluminato de magnésio hidratado, contendo no mínimo 80% de magaldrato anidro) e 10 mg de dimeticona.

Excipientes: goma arábica, hipromelose, óleo de hortelã-menta, mentol, ciclamato de sódio, sulfato de prata, gliconato de clorexidina e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Na hiperacidez gástrica e na flatulência decorrentes de qualquer etiologia. Pirose, esofagite de refluxo, gastrite aguda e crônica, úlcera gástrica e duodenal. Distúrbios funcionais do estômago (intolerância a certos alimentos ou medicamentos), irritação gástrica devido ao consumo de álcool, fumo ou café. Riopan® Plus é especialmente indicado quando os distúrbios acima se acompanharem de retenção de gases, eructações frequentes, meteorismo, aerofagia ou distensão abdominal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de antiácidos como o magaldrato na terapia dos transtornos cloridropépticos mantém sua importância devido à capacidade comprovada de neutralização quase imediata do pH intragástrico, o que se reflete na redução da sintomatologia.¹ A eficácia clínica está estabelecida há várias décadas, e recentes evidências indicam que o uso de antiácidos como primeiro passo na terapêutica escalonada (*step-up*) das doenças ácido-relacionadas é tão eficaz quanto o uso dos IBPs, além de econômica.^{2,3} A ação do magaldrato sobre o pH intragástrico foi avaliada em um estudo comparativo em voluntários adultos com um antiácido à base de carbonato de cálcio e carbonato de magnésio (doses equimolares) e com um placebo; a pH-metria intragástrica por um período de três horas mostrou elevação consistente do pH durante os primeiros 30 minutos após a administração dos antiácidos, com diferença significativa em relação ao placebo ($p < 0,05$). Somente o Riopan® Plus proporcionou aumento estatisticamente significativo do pH durante os primeiros 5 minutos, demonstrando um início de ação mais rápido.⁴ Estes resultados confirmam os observados em um estudo sobre o perfil circadiano do pH gástrico em pacientes sob cuidados intensivos tratados com magaldrato: 10 ml a cada duas horas mantiveram o pH entre 6 e 7 num período de 24 horas.⁵ Nos sintomas de refluxo gastroesofágico, magaldrato proporcionou o desaparecimento dos sintomas em 73,9% dos pacientes em comparação com 81,6% do alginato de sódio (NS).⁶ Magaldrato (100 mmol/dia) foi comparado com ranitidina (300 mg/dia) na cicatrização de úlceras gástricas e foi mais eficaz do que a ranitidina contra dor noturna ($p < 0,05$). As taxas de cicatrização após quatro semanas foram respectivamente de 65% e 79%, e de 80% e 83% após oito semanas. Admitindo-se um processo de cicatrização contínua, metade das áreas das úlceras estava cicatrizada em 2,5 semanas com magaldrato e em 3 semanas com ranitidina ($p > 0,05$).⁷ Um estudo comparativo com cimetidina (duplo-cego, *double-dummy*) com controle endoscópico em pacientes com úlcera duodenal demonstrou índice de cicatrização de 80% com magaldrato e de 55% com o bloqueador de H₂ ao final de oito semanas de tratamento, embora as dores diurnas e noturnas tenham diminuído igualmente em ambos os grupos.⁸ Em um estudo nacional, doses muito baixas de magaldrato (88 mmol/dia) foram comparadas mediante controle endoscópico com a dose padrão de cimetidina (800 mg/dia) na cicatrização de úlceras duodenais, tendo-se relatado índices de cicatrização de 80,8% com magaldrato (10 ml após o jejum e o almoço e 20 ml ao deitar) e de 88% com cimetidina (400 mg pela manhã e à noite) (*sem significância estatística*) após oito semanas de terapia, confirmando que o magaldrato é tão eficaz quanto a cimetidina na cicatrização da úlcera péptica.⁹ Em um estudo multicêntrico com 1.196 pacientes que apresentavam gastrite, mais de 70% dos sintomas analisados haviam desaparecido com o uso de magaldrato na dose de 800 mg quatro vezes ao dia por quatro semanas.¹⁰ Na gastrite hemorrágica aguda, observou-se controle da hemorragia em 89% dos pacientes com a administração de magaldrato.¹¹ Outro estudo relatou controle completo da hemorragia gástrica em 92% dos casos tratados com magaldrato.¹² A profilaxia de hemorragia gastrointestinal em pacientes com doenças graves, hospitalizados por longos períodos, foi avaliada em comparação com placebo, tendo-se verificado a ocorrência de

sangramento em 23% dos pacientes tratados com placebo e em 1,9% dos tratados com magaldrato (800 mg a cada 4 h) ($p<0,01$), o que levou à conclusão de que o magaldrato é um antiácido eficaz e seguro na prevenção de hemorragias em pacientes hospitalizados.¹³ O uso de dimeticona para redução de gases em processos gastrintestinais visa a complementar a terapêutica básica e permitir melhora da sintomatologia, uma vez que de 50 a 60% de todos os pacientes com sintomas digestivos têm transtornos funcionais do trato gastrintestinal.¹⁴ Um estudo duplo-cego comparando os efeitos da dimeticona e do placebo sobre sintomas digestivos relacionados principalmente com a presença de gases mostrou melhora altamente significativa ($p<0,001$) dos sintomas combinados com inclusão de dimeticona. A alteração na frequência dos sintomas relacionados ao gás também apresentou uma diferença significativa ($p<0,001$) a favor da dimeticona, assim como a gravidade dos sintomas ($p<0,001$). Adicionalmente, a escala global de avaliação revelou benefícios altamente significativos da dimeticona em comparação com placebo, demonstrando que a dimeticona é um agente eficaz e seguro para a melhora dos sintomas dos transtornos funcionais do trato digestivo superior.¹⁴ A eficácia da dimeticona sobre os sintomas gastrintestinais relacionados com a presença de gases foi comprovada em um estudo duplo-cego, cruzado, comparativo com placebo. Os resultados mostraram que 82% dos pacientes tratados com dimeticona se beneficiaram da terapia, em comparação com 35% dos que tomaram placebo ($p<0,05$), melhorando todos os sintomas relativos à presença de gases. Da mesma forma, a melhora observada com a dimeticona foi muito mais rápida do que a vista com placebo ($p<0,05$). A preferência pela dimeticona foi significativamente maior do que por placebo ($p<0,01$).¹⁵

Referências bibliográficas:

1. Scarpignato C, et al. Acid suppression therapy: where do we go from here. *Dig Dis* 2006;24(1-2):11-46.
2. Ford AC, Moayyedi P. Managing dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(4):288-94.
3. Van Marrewijk CJ, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9659):215-25.
4. Sulz MC, et al. Comparison of two antacid preparations on intragastric acidity – a two-centre open randomised cross-over placebo-controlled trial. *Digestion* 2007;75(2-3):69-73.
5. Dammann HG, et al. [Effects of magaldrate on circadian profile of gastric juice pH in medical intensive care patients.] *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106(44):1457-8.
6. Giannini EG, et al. A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci* 2006;51(11):1904-9.
7. Miederer SE, et al. [Magaldrate compared to ranitidine. The healing rate of stomach ulcer using magaldrate (100 mmol/d) versus ranitidine (300 mg/d)]. *Fortschr Med* 1986;104(3):921-5.
8. Paoluzi P, et al. Comparison of magaldrate and cimetidine in short-term treatment of duodenal ulcer. *Clinical Trials J* 1988;25(1):72-9.
9. Zaterka S, et al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. *Dig Dis Sci* 1991;36(10):1377-83.
10. Begenat H, et al. Erfahrungen mit Riopan® (Magaldrat) in der Therapie säurebedingter Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes. *Therapiewoche* 1983;33:4127.
11. Simonian SJ, Curtis LE. Treatment of hemorrhagic gastritis by antacid. *Ann Surg* 1976;184:429-34.
12. Curtis LE, et al. Evaluation of the effectiveness of controlled pH in management of massive upper gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1973;125(4):474-6.
13. Estruch R, et al. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(8):819-26.
14. Bernstein JE, Kasich AM. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Pharmacol* 1974;14(11-12):617-23.
15. Bernstein JE, Schwartz SR. An evaluation of the effectiveness of simethicone in acute upper gastrointestinal distress. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974;16(6):617-20.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O magaldrato (aluminato de magnésio hidratado), princípio ativo de Riopan® Plus, não é uma simples mistura física dos dois componentes - magnésio e alumínio - mas uma monossubstância em que estes elementos são ligados de maneira a formar uma entidade química. Como se comprovou experimentalmente, a atividade adsorvente e neutralizante deste composto é bastante elevada, superando consideravelmente a proporcionada por uma simples mistura. Uma vez que a ativação intragástrica de Riopan® Plus (liberação dos hidróxidos de alumínio e magnésio) é proporcional ao grau de acidez gástrica, o seu efeito neutralizante se adapta automaticamente às necessidades momentâneas de cada caso, evitando a neutralização total ou até a formação de um meio gástrico alcalino, indesejável por várias razões. Por esta autorregulação, o pH obtido pelo Riopan® Plus oscila dentro da faixa ideal de pH, de 3,5 a 5,0, não ultrapassando este último valor mesmo com administrações repetidas e prolongadas. Ao mesmo tempo, Riopan® Plus adsorve e inativa a lisolecitina e os ácidos biliares que, na ocorrência de refluxo duodenogástrico, desempenham papel importante como fatores etiopatogênicos da úlcera péptica e da esofagite. A dimeticona age fisicamente reduzindo a tensão superficial das bolhas de gás formadas por razões diversas no tubo digestivo, eliminando-as. Não sendo absorvida, a tolerabilidade da dimeticona é excelente, não tendo sido relatados quaisquer efeitos colaterais com o seu uso, mesmo por tempo prolongado.

Propriedades farmacodinâmicas

O magaldrato presente em Riopan® Plus é um composto de estrutura química uniforme formado por uma ligação firme de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio, que se apresenta como substância finamente dividida e, portanto, de grande superfície total com forte atividade superficial, o que explica em parte sua alta capacidade de neutralização (tamponamento) e a rapidez do seu efeito. A ação do magaldrato está baseada na neutralização do ácido gástrico: 800 mg de magaldrato neutralizam cerca de 18-25 mEq de ácido clorídrico. A atividade antiácida é atribuída à ligação de prótons aos íons sulfato e hidróxido da camada intersticial entrelaçada, fazendo com que a estrutura entrelaçada se decomponha durante a neutralização. Também ocorre ligação “dose-dependente” e “pH-dependente” a ácidos biliares e lisolecitina. Em complemento à sua capacidade de neutralização, o magaldrato contribui para a atividade de citoproteção da mucosa pela estimulação da síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂) endógena. Relatou-se, ainda, que ocorre um aumento da gastrina sérica basal e uma diminuição da densidade das células-G antrais, permanecendo inalterada a secreção de ácido gástrico na administração de magaldrato, refletindo uma ação direta independente do pH sobre as células-G antrais. A dimeticona é uma mistura de dimetilpolisiloxanos que têm atividade antiflatulente e antifisética. Atua no estômago e nos intestinos alterando a tensão superficial das bolhas de gás e do muco, permitindo sua coalescência, o que resultará na aceleração da passagem do gás através do trato digestivo, além de

participar do processo de citoproteção, de melhorar os sintomas do refluxo gastroesofágico e de inibir na concentração de 64-128 mg/l o crescimento de cepas de *Helicobacter pylori*.

Propriedades farmacocinéticas

O magaldrato não é absorvido no trato gastrointestinal. Durante o processo de neutralização, pequenas quantidades de íons magnésio e alumínio são liberadas e, durante o trânsito intestinal, convertidas em fosfatos solúveis e excretadas pela evacuação. A mesma proporção de cátions é absorvida. Um pequeno aumento no nível de alumínio sérico pode ocasionalmente ser encontrado estável em pessoas com função renal saudável. A dimeticona não é absorvida no trato digestivo, sendo excretada de forma inalterada pelas fezes.

Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda para antiácidos não foi determinada devido à baixa absorção (10% para magnésio e cerca de 1% para alumínio) e excreção renal relativamente rápida. Em pacientes com função renal prejudicada podem ocorrer altos níveis plasmáticos e teciduais de alumínio (depósitos de alumínio predominantemente nos nervos e no tecido ósseo) e fenômenos de superdose. No tratamento a longo-prazo com antiácidos contendo alumínio pode ocorrer redução da absorção de fosfato. O potencial mutagênico do magaldrato ainda não foi suficientemente investigado. Para compostos de alumínio não há evidência relevante de potencial mutagênico. Não há estudos sobre potencial carcinogênico do magaldrato nem da dimeticona, nem estudos sobre embriotoxicidade em animais. Não há evidência de algum risco ou malformação em humanos. Efeitos embriotóxicos e fetotóxicos foram observados com outros compostos de alumínio. Estudos em ratos mostraram aumento da mortalidade pós-natal e desenvolvimento neuromotor retardado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Insuficiência renal. Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade. Não existe experiência suficiente no tratamento desta faixa etária com o produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A não ser em indicações muito especiais sob cuidadosa supervisão médica, aconselha-se não ultrapassar a dose máxima de oito comprimidos ou 80 ml da suspensão (16 colheres de chá) por dia nem administrar esta dose diária máxima durante período superior a duas semanas. Se os sintomas persistirem por mais de duas semanas durante o tratamento, deve-se realizar um exame clínico para excluir a presença de alguma doença maligna. O pH elevado do suco gástrico aumenta o risco de colonização da mucosa gástrica por organismos patogênicos, os quais podem, por exemplo, levar a uma incidência maior de pneumonia nosocomial em pacientes sujeitos a ventilação artificial. Um comprimido mastigável de Riopan® Plus contém cerca de 1,014 g de sorbitol, ou seja, até 8,1 g de sorbitol são ingeridos diariamente quando se observam as instruções posológicas.

Gravidez e lactação: Durante a gravidez, Riopan® Plus deve ser usado apenas por curto período a fim de evitar sobrecarga de alumínio para o feto. Estudos em animais demonstraram que os sais de alumínio podem ter efeitos prejudiciais sobre a descendência. Os compostos de alumínio passam para o leite. Devido à baixa absorção, acredita-se não haver risco para o recém-nascido.

Categoria B de risco na gravidez (magaldrato); categoria C de risco na gravidez (dimeticona) - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se estiver amamentando.

Pacientes pediátricos: Riopan® Plus não deve ser administrado a crianças menores de 12 anos.

Pacientes idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso de Riopan® Plus por pacientes idosos.

Pacientes portadores de nefropatias: Não devem fazer uso prolongado da dose máxima, exceto sob expressa recomendação e vigilância médica.

Pacientes com função renal prejudicada (clearance de creatinina <30 ml/min): Somente devem fazer uso de Riopan® plus com regular monitoração dos níveis séricos de magnésio e alumínio. O nível sérico de alumínio não deve ultrapassar 40 ng/ml.

Pacientes que necessitam de diálise: Devem ter cuidadosa e particular atenção devido à possível relação entre elevados níveis de alumínio sérico e o desenvolvimento de encefalopatias. No tratamento a longo-prazo, as concentrações de alumínio no sangue devem ser avaliadas regularmente e não exceder 40 ng/ml.

No diabetes mellitus: O comprimido mastigável de Riopan® Plus contém amido de milho. Riopan® Plus não contém sacarose.

RIOPAN® Plus pode ser administrado a pacientes com hipertensão arterial, pois contém baixo teor de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Da mesma forma que outros preparados antiácidos, Riopan® Plus pode reduzir a absorção de medicamentos como tetraciclina, derivados de quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino e norfloxacino), digoxina, benzodiazepínicos, bisfosfonatos, derivados imidazólicos (fluconazol e outros), cimetidina, compostos de ferro, indometacina, isoniazida, clorpromazina e hormônios tireoidianos. Portanto, a administração de outros medicamentos deve ser feita com um intervalo de uma a duas horas após a administração de Riopan® Plus. A absorção de levodopa aumenta quando administrada simultaneamente com Riopan® Plus. Pode-se observar uma possível potencialização dos efeitos anticoagulantes dos derivados da cumarina.

A administração concomitante de antiácidos contendo alumínio e bebidas ácidas (sucos de fruta, vinho, etc.) aumenta a absorção intestinal do alumínio. O mesmo se aplica a comprimidos efervescentes contendo ácido cítrico ou tartárico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Manter o frasco de Riopan® Plus suspensão ao abrigo da luz, dentro da embalagem do produto.

Riopan® Plus suspensão : **após aberto, válido por 6 semanas (45 dias)**. Evite o congelamento da suspensão.

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.

Riopan® Plus suspensão tem cor branco-acinzentada e sabor e odor característicos de menta.

Riopan® Plus comprimidos mastigáveis são redondos, de cor branca a levemente amarelada, odor de menta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Em casos de distúrbios gástricos leves, como distúrbios funcionais do estômago (intolerância a certos alimentos ou medicamentos), irritação gástrica devido ao consumo de álcool, fumo ou café, especialmente quando associados a quadros de flatulência e distensão abdominal por excesso de gases, a dose recomendada é de um comprimido ou duas colheres de chá (10 ml) da suspensão quando da ocorrência de sintomas, quatro vezes ao dia, de preferência uma hora após as refeições e ao deitar, ou a critério médico. Não ultrapassar a dose máxima de oito comprimidos ou 80 ml da suspensão por dia. Esta dose máxima não deve ser administrada por período superior a duas semanas. Em casos de gastrite ou úlcera gástrica, um comprimido ou duas colheres de chá (10 ml), quatro vezes ao dia (sempre uma hora após as principais refeições e antes de deitar). Esta medicação deve ser mantida por pelo menos quatro semanas. Quando necessário, esta dose pode ser aumentada para até oito comprimidos ou 16 colheres de chá (80 ml) da suspensão ao dia. Conforme indica a experiência, a úlcera duodenal requer doses maiores e medicação regular. Nestes casos recomendam-se, salvo prescrição médica diferente, um a dois comprimidos ou duas a quatro colheres de chá (10 a 20 ml) da suspensão, sete vezes ao dia (uma e três horas após as principais refeições e antes de deitar). Estudos recentes mostram que doses muito menores de magaldrato (3,2 g/dia, divididos em duas a três tomadas) são tão eficazes no tratamento da úlcera duodenal quanto as altas doses tradicionalmente usadas. Este tratamento deve ser continuado por no mínimo quatro semanas após o desaparecimento dos sintomas. Os comprimidos, de sabor agradável, não devem ser deglutidos por inteiro, mas mastigados e dissolvidos inteiramente na boca. O frasco da suspensão deve ser agitado antes de ser usado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos relatados com o uso deste medicamento são em geral leves e transitórios, variando sua incidência e intensidade de paciente a paciente, raramente requerendo a suspensão da medicação.

Reação muito comum (>1/10): fezes amolecidas

Reação muito rara (<1/10.000): diarreia.

Reações de frequência desconhecida (seja pela escassa descrição em literatura ou por se tratar de reações derivadas de situações clínicas específicas): o sorbitol, constituinte de Riopan® Plus comprimidos mastigáveis, pode causar desconforto estomacal (dispepsia). Com uso prolongado de altas doses em pacientes com insuficiência renal, o alumínio pode ser depositado no tecido nervoso e ósseo e pode ocorrer depleção de fosfato.

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Até o momento não foram relatados sintomas relacionados a superdose. Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-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 sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0112

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5

Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.





| 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 |
| 05/06/2014 | xxxxxxx-xx/x | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/06/2014 | N/A | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/06/2014 | Todos – adequação RDC 47/09 | VP/VPS | 80 MG/ML + 10 MG/ML SUS OR CT PLAS OPC X 240 ML(MENTA); 800 MG + 100 MG COM MAST CT BL PLAS INC X 20 (MENTA) |