



PANTOZOL[®]

Takeda Pharma Ltda.

Comprimido gastrorresistente

20 mg e 40 mg



APRESENTAÇÕES

Comprimidos gastrorresistentes de 20 mg ou 40 mg. Embalagens com 2, 7, 14, 28, 42 e 56 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Pantozol® 20 mg contém:

pantoprazol sódico sesqui-hidratado.....22,57 mg (equivalente a 20 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, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80 e citrato de trietila.

Cada comprimido de Pantozol® 40 mg contém:

pantoprazol sódico sesqui-hidratado.....45,10 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, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80 e citrato de trietila.

1. INDICAÇÕES

Pantozol® 20 mg é indicado para:

- Tratamento das lesões gastrintestinais leves.
- Alívio dos sintomas gastrintestinais decorrentes da secreção ácida gástrica.
- Gastrites ou gastroduodenites agudas ou crônicas e dispepsias não-ulcerosas.
- Tratamento da doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite, das esofagites leves e de manutenção de pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada para prevenção de recidivas em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos.
- Profilaxia das lesões agudas da mucosa gastroduodenal induzidas por medicamentos como os anti-inflamatórios não-hormonais.

Pantozol® 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 Pantozol® 20 mg comprimidos revestidos.
- 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 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% (bloqueador 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® (pantoprazol) 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, desse modo, 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 o produto for administrado 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 gastrorresistente 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. 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), sobre a concentração plasmática e, portanto, sobre a biodisponibilidade do pantoprazol. Somente a variabilidade do tempo (lag-time) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos.

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 saudáveis, 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 saudáveis. 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pantozol[®] não deve ser usado em casos de hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, ou a benzimidazóis substituídos.

Assim como outros IBPs, Pantozol[®] não deve ser coadministrado com atazanavir (ver Interações medicamentosas).

Em terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, Pantozol[®] 40 mg não deve ser administrado a pacientes com disfunção hepática ou renal moderada a grave, uma vez que não existe experiência clínica sobre a eficácia e a segurança da terapia combinada nesses pacientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pantozol[®] 40 mg não é indicado para distúrbios gastrointestinais leves, como por exemplo dispepsia não-ulcerosa. Nestes casos recomenda-se Pantozol[®] 20 mg.

Quando prescrito como parte de uma terapia combinada, as instruções de uso de cada um dos fármacos devem ser seguidas.

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.

Em pacientes com disfunção hepática grave (insuficiência hepática), as enzimas hepáticas devem ser regularmente monitoradas durante o tratamento com Pantozol[®]; se houver aumento nos valores enzimáticos, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como os outros inibidores da secreção ácida, Pantozol[®] pode reduzir a absorção da vitamina B12 (cianocobalamina) devido a hipocloridria ou acloridria. Este fato deve ser considerado em terapia por tempo prolongado em pacientes com reserva baixa de vitamina B12 ou com fatores de risco de absorção reduzida de vitamina B12.

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

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 Pantozol[®] pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais causadas por bactérias como *Salmonella*, *Campylobacter* e *C. difficile*.

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: Pantozol[®] 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. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido observada. Estudos de reprodução em animais demonstraram uma fetotoxicidade leve com doses acima de 5 mg/kg. Pantozol[®] 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. Pantozol[®] 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: Pantozol® 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 monitorados durante a terapia; 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: Reações adversas como tontura e distúrbios visuais podem ocorrer. Se afetado, o paciente não deve dirigir nem operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pantoprazol pode alterar a absorção de medicamentos cuja biodisponibilidade dependa do pH do suco gástrico, como por exemplo o cetoconazol. Isto se aplica também a medicamentos ingeridos pouco antes de Pantozol®.

Demonstrou-se que a coadministração de atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg com omeprazol (40 mg uma vez ao dia) ou atazanavir 400 mg com lansoprazol (dose única de 60 mg) a voluntários sadios resulta em redução substancial na biodisponibilidade de atazanavir. A absorção de atazanavir depende do pH. Portanto, os IBPs, incluindo o pantoprazol, não devem ser coadministrados com atazanavir (vide Contraindicações).

Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado por meio do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP2C19 e CYP3A4). Inicialmente sofre desmetilação e oxidação a sulfonas pelas subenzimas CYP2C19 e CYP3A4 do citocromo P 450 (fase I do metabolismo).

Como consequência da baixa afinidade do pantoprazol e de seus metabólitos hidroxipantoprazol e hidroxipantoprazolsulfona pelas enzimas do citocromo P 450, seu potencial de interação na fase I é limitado, o que permite que a droga saia rapidamente do retículo endoplasmático e seja subsequentemente transferida para o citoplasma para ser conjugada com sulfato na fase II do metabolismo. Esta baixa afinidade resulta em predominância do metabolismo no sistema de conjugação (fase II) que, ao contrário do sistema P 450, não é saturável e consequentemente não interativo. Esta etapa independe do sistema enzimático citocromo P 450.

Em princípio, não se pode excluir a interação entre pantoprazol e outras substâncias metabolizadas pelas mesmas enzimas. Entretanto, não se observou nenhuma interação clinicamente significativa nos estudos específicos com um grande número de medicamentos ou compostos, como carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipina, fenitoína, piroxicam, teofilina e contraceptivos orais. Não existe interação na administração concomitante de antiácidos; a ingestão de antiácidos não interfere na absorção do pantoprazol. Nos estudos sobre interações medicamentosas conduzidos até o momento, em que se analisaram os substratos de todas as famílias do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de drogas no homem, verificou-se que pantoprazol não afeta a farmacocinética ou a farmacodinâmica de carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipina, fenitoína, piroxicam, teofilina e contraceptivos orais. Pantoprazol não aumenta a excreção urinária dos marcadores de indução ácido D-glucarídico e 6 β -hidroxicortisol. Da mesma forma, as drogas investigadas não influenciaram a farmacocinética do pantoprazol.

Embora não se tenha observado em estudos clínicos farmacocinéticos nenhuma interação durante a administração concomitante com femprocumona ou com varfarina, há relatos do período pós-comercialização sobre alguns casos isolados de alterações no INR (tempo de protrombina do paciente/média normal do tempo de protrombina) ISI nessas situações. Consequentemente, recomenda-se em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos a monitorações do tempo de protrombina/INR após o início e o término ou durante o uso irregular de pantoprazol.

Estudos de interação farmacocinética em humanos com administração de pantoprazol sódico simultaneamente com os antibióticos claritromicina, metronidazol ou amoxicilina não revelaram nenhuma interação clinicamente significativa. Assim como com outros inibidores da bomba de próton, o uso concomitante do medicamento Pantozol® com metotrexato (principalmente em doses altas) pode elevar e prolongar os níveis séricos desse fármaco e/ou de seu metabólito hidroximetotrexato, causando eventual toxicidade.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 36 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.

Pantozol® 20 mg é um comprimido revestido, amarelo, oval, biconvexo, com a gravação “P20” em um dos lados.

Pantozol® 40 mg é um comprimido revestido, amarelo, oval, biconvexo, com a gravação “P40” em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pantozol® 20 mg

A posologia habitualmente recomendada é de um comprimido de Pantozol® 20 mg uma vez ao dia.

A duração do tratamento fica a critério médico e dependente da indicação. Na maioria dos pacientes, o alívio dos sintomas é rápido. Na esofagite por refluxo leve basta em geral um tratamento de quatro a oito semanas é.

Pantozol® 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 (úlceras duodenais) ou para 8 semanas (úlceras gástricas 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 Pantozol® em jejum nesta condição. Qualquer uma das seguintes combinações de Pantozol® com antibióticos é recomendada, dependendo do padrão de resistência da bactéria:

- a) um comprimido de Pantozol® 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 Pantozol® 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 Pantozol® 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 Pantozol® 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 Pantozol®/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 Pantozol® 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 Pantozol® 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.

Pantozol[®] pode ser administrado antes, durante ou após o café da manhã, exceto quando associado a antibióticos (Pantozol[®] 40 mg) para erradicação do *Helicobacter pylori*, quando se recomenda a administração em jejum.

Os comprimidos não devem ser mastigados, partidos ou triturados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Aproximadamente 5% dos pacientes apresentam reações adversas com o medicamento. Os efeitos mais comuns são diarreia e cefaleia, que ocorrem em menos de 1% dos pacientes.

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, cefaléia, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, constipação, aumento nos níveis de enzimas hepáticas (transaminases, γ -GT), vertigem, 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 e aumento nos níveis de triglicerídios e colesterol, alterações de peso, depressão (e agravamento), 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, pancytopenia, desorientação (e agravamento).

Reações de frequência desconhecida: hiponatremia; hipomagnesinemia; alucinação, confusão (especialmente em pacientes predispostos, bem como agravamento em pacientes cujos sintomas são pré-existent), dano hepatocelular grave levando a icterícia com ou sem insuficiência hepática, nefrite intersticial, reações dermatológicas graves como síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, síndrome de Lyell, fotossensibilidade.

Pacientes Pediátricos: A segurança de Pantozol[®] 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 \leq 4%, por sistema orgânico, foram:

Geral: reação alérgica, edema facial

Gastrointestinal: 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 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

Não se conhecem sintomas de superdosagem no homem. A experiência com pacientes que utilizaram elevadas doses de pantoprazol é limitada. Existem relatos de pacientes que ingeriram 400 a 600 mg sem apresentarem efeitos adversos. Doses endovenosas de até 240 mg de pantoprazol sódico foram administradas durante 2 minutos e bem toleradas.

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. Pantoprazol não é removido por hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0182

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

Fabricado por

Takeda GmbH

Oranienburg - Alemanha

Importado e embalado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Ou

Fabricado por

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

PZ2040_0109_0315_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 |
| 19/08/2013 | 0687126/13-7 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/06/2010 | 488413/10-2 | 4162- MEDICAMENTO NOVO - Ampliação de Uso | 09/08/2013 | Informações de uso incluindo pacientes pediátricos acima de 5 anos (Pantozol comprimidos). | VPS | 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 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 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 |
| 30/06/2014 | 0512701/14-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – | 30/06/2014 | 0512701/14-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – | 30/06/2014 | Composição | VPS | 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 |



| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|------------|-----|---|
| | | RDC 60/12 | | | RDC 60/12 | | | | 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 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 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 |
| 30/10/2014 | 0977598/14-6 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/10/2014 | 0977598/14-6 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/10/2014 | Composição | VPS | 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 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 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 |
| 19/11/2014 | 1044674/14-5 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/11/2014 | 1044674/14-5 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/11/2014 | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VPS | 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 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 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 |
| 19/03/2015 | XXXXXXX/XX-X | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – | 19/03/2015 | XXXXXXX/XX- X | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – | 19/03/2015 | Composição | VPS | 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 |



| | | | | | | | | | |
|--|--|-----------|--|--|-----------|--|--|--|---|
| | | RDC 60/12 | | | RDC 60/12 | | | | 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 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 28 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 42 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 56 |
|--|--|-----------|--|--|-----------|--|--|--|---|



PANTOZOL[®]

Takeda Pharma Ltda.

Pó liofilizado injetável

40 mg



APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado injetável 40 mg/frasco-ampola. Embalagens contendo um frasco-ampola acompanhado de 1 ampola com 10 ml de diluente.

USO ENDOVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

pantoprazol sódico sesqui-hidratado.....45,10 mg (equivalente a 40 mg de pantoprazol)

Excipientes: edetato de sódio, hidróxido de sódio

Cada ampola de diluente contém 10 ml de solução de cloreto de sódio 0,9%.

1. INDICAÇÕES

Tratamento de úlcera péptica gástrica ou duodenal, das esofagites por refluxo moderadas ou graves e tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras condições patológicas hipersecretórias quando a via oral não for recomendada, a critério médico.

Tratamento de hemorragia digestiva alta (em complemento à terapia endoscópica) e para prevenção de ressangramento. Profilaxia de sangramento agudo por úlcera de estresse

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de pantoprazol 40 mg EV, no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico foi comprovada em diversos estudos que adotaram a via endovenosa por alguns dias, seguida da via oral (pantoprazol 40 mg) por algumas semanas (Fumagalli, 1998; Plein, 2000; Wurzer, 1999). A remissão dos sintomas ocorreu em 87% a 100% dos pacientes durante a segunda semana do tratamento (Plein, 2000; Wurzer, 1999) e em 95% a 100% dos pacientes após quatro semanas (Fumagalli, 1998). A cicatrização das lesões foi confirmada após a quarta semana por endoscopia digestiva alta em 80% a 87% dos pacientes e em 87% a 95% dos pacientes após oito semanas de tratamento (Fumagalli, 1998; Plein, 2000; Wurzer, 1999). Um estudo comparando o esquema de alternância da via de administração com o esquema de administração oral (EV/Oral) demonstrou cicatrização no período de quatro a oito semanas de tratamento respectivamente em 80% e 93% do grupo EV/Oral, versus 72% e 86% do grupo oral. Esses dados demonstraram equivalência significativa entre as duas modalidades de tratamento e permitem a mudança da administração endovenosa para a oral sem alteração da dose (Plein, 2000). A avaliação da supressão da secreção ácida em pacientes com doença por refluxo gastroesofágico também demonstrou ser equivalente quando a administração oral foi substituída pela endovenosa (Metz, 2000).

No tratamento da hemorragia digestiva alta, vários estudos comprovaram a manutenção do pH intragástrico acima de 6,0 com administração de pantoprazol endovenoso (Brunner, 1996; Jang 2006; Hung 2007). No tratamento complementar da úlcera péptica sangrante houve incidência significativamente menor de ressangramento com pantoprazol ev em comparação com os controles (3,7% vs 16,0%, $p=0,034$; Hung, 2007), com o placebo (7,8% vs 19,8%, $p=0,01$; Zargar, 2006) e com a ranitidina (4% vs 16%, $p=0,04$; Hsu, 2004; Duvnjak, 2001). Os mesmos pesquisadores relataram resultados significativos com relação a menor tempo de hospitalização e necessidade de transfusões de sangue.

Na profilaxia do sangramento por úlcera de estresse relatou-se que o tratamento complementar com IBP endovenoso pode reduzir o sangramento recorrente entre 73% e 83% em comparação com administração ev de antagonista dos receptores de H_2 ou de tratamento expectante (Cash, 2001). Os resultados de um estudo multicêntrico demonstraram que pantoprazol ev 80 mg três vezes ao dia supera cimetidina na manutenção de $pH > 4,0$ por 86% do tempo (Morris, 2000).

Pantoprazol 40 mg ev é equivalente a pantoprazol 40 mg oral na inibição da secreção ácida avaliada por pHmetria intragástrica de 24 horas (Fuder, 1998; Hartmann, 1998). A média do pH por 24 h foi 3,3 e 3,1 respectivamente com administração endovenosa e oral, e a diferença correspondente foi 0,2 (IC de 90%: 0,03-0,44) (Hartmann, 1998). A inibição da secreção gástrica ocorre sem desenvolvimento de tolerância (Aris, 2001; Somberg, 2001; Trepanier, 2000).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Pantozol[®] (pantoprazol) é um benzimidazol substituído que inibe a secreção de ácido clorídrico no estômago por meios de uma ação específica sobre a bomba de prótons das células parietais gástricas. Pantoprazol é convertido em sua forma ativa somente no meio ácido das células parietais, onde inibe a enzima $H^+K^+ATPase$, o estágio final da produção de ácido clorídrico no estômago, o que lhe confere seletividade e organoespecificidade. A inibição depende da dose e afeta tanto a secreção ácida basal como a estimulada. Assim como outros inibidores da bomba de prótons e outros bloqueadores dos receptores H_2 , o tratamento com pantoprazol causa redução da acidez gástrica e, conseqüentemente, aumento da gastrina sérica, que, porém, é moderado e proporcional à redução da acidez. O aumento de gastrina é reversível. Uma vez que pantoprazol se liga diretamente à enzima $H^+K^+ATPase$, é capaz de afetar a secreção ácida independentemente do estímulo causado por outras substâncias (acetilcolina, histamina, gastrina). O efeito é o mesmo se o produto for administrado por via oral ou endovenosa.

O início da ação antissecreatória ocorre 15 a 30 minutos após a administração endovenosa.

Propriedades farmacocinéticas

O volume de distribuição situa-se em torno de 0,15 l/kg e o "clearance" gira em torno de 0,1 l/h. kg. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 1 h. Há um pequeno número de indivíduos com eliminação lenta. Em função da ativação específica do pantoprazol dentro das células parietais, sua curta meia-vida plasmática não corresponde à duração prolongada de seu efeito farmacológico (inibição da secreção ácida).

Sua farmacocinética não varia após administração única ou repetida. Na faixa de dosagem de 10 a 80 mg, a cinética plasmática do pantoprazol tende a ser linear, tanto após administração oral como endovenosa.

A taxa de ligação à proteína plasmática é de aproximadamente 98%. A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A eliminação renal representa a principal via de excreção (cerca de 80%) dos metabólitos do pantoprazol, sendo o restante excretado com as fezes. Seu principal metabólito, tanto no plasma como na urina, é o desmetilpantoprazol, que é conjugado com um sulfato. A meia-vida do principal metabólito é de aproximadamente 1,5 h, não sendo, portanto, muito maior do que a do próprio pantoprazol.

Características em pacientes especiais

Não é necessária nenhuma redução posológica quando pantoprazol é administrado a pacientes com função renal comprometida (inclusive pacientes em diálise). Assim como para os indivíduos sãos, a meia-vida do pantoprazol é curta. Somente pequenas quantidades de pantoprazol são dialisáveis. Embora a meia-vida de seu principal metabólito sofra um aumento moderado para duas a três horas em pacientes com função renal comprometida, sua excreção é ainda rápida e portanto, não ocorre acúmulo.

Embora em pacientes com cirrose hepática (classes A e B de acordo com a classificação de Child), se tenha constatado um aumento da meia-vida para valores entre sete e nove horas, e os valores da ASC (área sob a curva) tenham aumentado de cinco a sete vezes, a concentração plasmática máxima aumenta apenas discretamente (1,5 vezes) em relação aos indivíduos saudáveis.

Em voluntários idosos, a ASC e a C_{max} (concentração máxima) aumentam discretamente em relação a indivíduos jovens, mas estes aumentos não são clinicamente significativos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pantozol[®] ev não deve ser usado por indivíduos que apresentem alergia (hipersensibilidade) conhecida ao pantoprazol, aos demais componentes da fórmula ou a benzimidazóis substituídos.

Pantozol[®], assim como outros medicamentos da mesma classe, não deve ser coadministrado com atazanavir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pantozol[®] ev deve ser administrado exclusivamente por via endovenosa.

Indica-se a administração de Pantozol[®] ev quando a via oral não for recomendada, a critério médico.

Pantozol[®] ev 40 mg não é indicado em distúrbios gastrintestinais leves, como por exemplo na dispepsia não-ulcerosa.

Pantozol[®] ev 40 mg contém menos de 1 mmol (23mg) de sódio por frasco. Pode ser considerado, portanto, "livre de sódio".

Na presença de qualquer sintoma de alarme, como perda de peso não intencional significativa, vômitos recorrentes, dificuldade para engolir, vômitos com sangue, anemia ou fezes sanguinolentas e quando houver suspeita ou presença de úlcera gástrica, deve-se excluir a possibilidade de malignidade (câncer). Informe seu médico, já que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

Em pacientes com disfunção hepática grave (insuficiência hepática), a dose diária deve ser reduzida para 20 mg e as enzimas hepáticas precisam ser regularmente monitoradas durante o tratamento com Pantozol[®] ev. Se houver aumento nos valores enzimáticos, o tratamento deve ser descontinuado.

Até o momento existem poucas experiências com administração de Pantozol[®] ev a crianças.

Em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições patológicas hipersecretórias, para as quais o tempo de tratamento é longo, pantoprazol (assim como todos os medicamentos bloqueadores de ácidos) pode reduzir a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina) devido a hipo ou acloridria. Este fato deve ser considerado caso se observem sintomas clínicos de deficiência de vitamina B12.

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 Pantozol[®] pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais causadas por bactérias como *Salmonella*, *Campylobacter* e *C. difficile*.

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).

Uso em gravidez e lactação: Pantozol[®] não deve ser administrado a gestantes e lactantes, a menos que absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nestas condições é limitada. Estudos de reprodução em animais demonstraram uma leve fetotoxicidade com doses acima de 5 mg/kg. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido observada. Portanto, Pantozol[®] só deve ser utilizado quando o benefício para a mãe for considerado maior que o risco potencial ao feto ou à criança.

Não existem informações sobre a excreção de pantoprazol no leite humano.

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

Pacientes pediátricos: A experiência clínica em crianças é limitada e, portanto, o uso do produto não é recomendado para menores de 18 anos de idade.

Pacientes idosos: a dose diária de 40 mg de pantoprazol não deve ser excedida em pacientes idosos.

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

Pacientes com insuficiência hepática: Em pacientes com insuficiência hepática grave, os níveis de enzimas hepáticas devem ser monitorados durante a terapia com pantoprazol. Caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

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

Em caso de administração concomitante, pantoprazol pode alterar a absorção de medicamentos cuja biodisponibilidade seja dependente do pH intragástrico, como por exemplo cetoconazol.

Demonstrou-se que a coadministração de atazanavir 300 mg /ritonavir 100 mg com omeprazol (40 mg uma vez ao dia) ou atazanavir 400 mg com lansoprazol (dose única de 60 mg) a voluntários sadios resulta em substancial redução da biodisponibilidade de atazanavir. A absorção de atazanavir depende do pH. Portanto, os IBPs, incluindo o pantoprazol, não devem ser coadministrados com atazanavir.

Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado via sistema enzimático do citocromo P450 (fase I do metabolismo). Inicialmente sofre desmetilação e oxidação a sulfonas pelas sub-enzimas CYP2C19 e CYP3A4 do citocromo P 450 (fase I do metabolismo). Como consequência da baixa afinidade do pantoprazol e de seus metabólitos - o hidroxipantoprazol e a hidroxipantoprazolsulfona - pelas enzimas do citocromo P 450, seu potencial de interação na fase I é limitado, o que permite que a droga saia rapidamente do retículo endoplasmático e seja subsequentemente transferida para o citoplasma para ser conjugada com sulfato na fase II do metabolismo. Esta baixa afinidade resulta em predominância do metabolismo no sistema de conjugação (fase II) que, ao contrário do sistema P 450, não é saturável e, consequentemente, não interativa. Esta etapa independe do sistema enzimático citocromo P 450.

Em princípio, a interação entre pantoprazol e outras substâncias metabolizadas na fase I do metabolismo não pode ser excluída. No entanto, em estudos específicos de interação medicamentosa conduzidos até o momento não se observaram interações clinicamente significativas com carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipina, fenitoína, piroxicam, teofilina e contraceptivos orais.

Não existe interação na administração concomitante de antiácidos. Embora em estudos clínicos farmacocinéticos não se tenha observado nenhuma interação durante a administração concomitante com femprocumona ou varfarina, no período pós-comercialização foram observados nessas situações alguns casos isolados de alterações no INR (tempo de protrombina do paciente / média normal do tempo de protrombina). Consequentemente, em pacientes que estejam sendo tratados com anticoagulantes cumarínicos, recomenda-se a monitoração do tempo de protrombina/INR após o início e o término ou durante o tratamento regular com pantoprazol. Estudos de interação farmacocinética em humanos com administração simultânea de pantoprazol com os antibióticos claritromicina, metronidazol e amoxicilina não revelaram nenhuma interação clinicamente significativa.

Assim como com outros inibidores da bomba de próton, o uso concomitante do medicamento Pantozol[®] com metotrexato (principalmente em doses altas) pode elevar e prolongar os níveis séricos desse fármaco e/ou de seu metabólito hidroximetotrexato, causando eventual toxicidade.

Interferência em testes de laboratório: Em alguns poucos casos isolados, detectaram-se alterações no tempo de coagulação com o uso do produto. Portanto, recomenda-se em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos (varfarina, femprocumona) monitorar o tempo de coagulação após o início e o final ou durante o tratamento com pantoprazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar Pantozol[®] ev a temperaturas abaixo de 25°C e protegido da luz.

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.

Pantozol[®] ev é apresentado em frasco-ampola contendo pó (substância seca) de cor branca a quase branca.

A solução reconstituída deve apresentar-se límpida, incolor a levemente amarelada e de odor característico.

Cuidados de conservação após reconstituição: A solução reconstituída, límpida e incolor, deve ser utilizada dentro de no máximo 12 horas. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não deveriam exceder 12 horas a temperaturas abaixo de 25°C. A administração deve ser feita exclusivamente por via endovenosa.

Qualquer produto restante no frasco-ampola ou cuja aparência esteja alterada (como, por exemplo, turvação ou precipitação) deve ser descartado. O conteúdo do frasco é de dose única.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA:

No tratamento de úlcera péptica gástrica ou duodenal e das esofagites por refluxo moderadas ou graves: salvo critério médico diferente, recomenda-se a administração de um frasco-ampola (40 mg) de Pantozol[®] ev ao dia.

No tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras condições patológicas hipersecretórias, os pacientes devem iniciar o tratamento com dose diária de 80 mg. Em seguida, a dosagem pode ser alterada para uma dose maior ou menor conforme necessário, utilizando-se medidas de secreção de ácido gástrico como parâmetro. Doses diárias acima de 80 mg devem ser divididas e administradas duas vezes ao dia. Aumentos temporários da dose diária para valores acima de 160 mg de pantoprazol são possíveis, mas não devem ser utilizados por períodos que se prolonguem além do necessário para controlar devidamente a secreção ácida. A duração do tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras condições patológicas hipersecretórias não é limitada e deve ser adaptada conforme necessidade clínica.

No tratamento da hemorragia digestiva alta (em complemento à terapia endoscópica) e na prevenção do ressangramento recomenda-se a administração de 80 mg de Pantozol[®] ev em *bolus* seguidos da infusão de 8 mg/h de Pantozol[®] ev durante 72 horas.

Na profilaxia de sangramento agudo por úlcera de estresse recomendam-se os seguintes esquemas posológicos: 40 mg a 80 mg de Pantozol[®] ev uma a duas vezes ao dia.

MODO DE USAR:

Pantozol[®] ev deve ser administrado exclusivamente por via endovenosa.

Modo de preparar: Injetando-se o conteúdo da ampola de diluente (10 ml) no frasco-ampola que contém o pó liofilizado, obtém-se rapidamente a solução injetável pronta para a aplicação endovenosa.

Pode-se administrar a solução sob a forma de *bolus* (no mínimo por 2 minutos) ou sob a forma de **infusão** após a diluição da solução reconstituída em 100 ml de solução fisiológica ou 100 ml de solução de glicose a 5% ou a 10%, recomendando-se nesse caso um tempo de administração de 15 minutos.

Pantozol[®] ev não deve ser diluído com outros tipos de diluente ou misturado a nenhum outro medicamento injetável.

Tão logo se torne recomendável o tratamento por via oral, Pantozol[®] ev deve ser descontinuado e substituído pelo tratamento com Pantozol[®] comprimidos, levando-se em consideração a equivalência terapêutica entre a forma injetável de 40 mg e os comprimidos gastrorresistentes de 40 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Aproximadamente 5% dos pacientes apresentam reações adversas com o medicamento. Os efeitos mais comuns são diarreia e cefaleia, que ocorrem em menos de 1% dos pacientes.

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, dor de cabeça, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, prisão de ventre, aumento nos níveis de enzimas do fígado (transaminases, γ -GT), vertigem, reações alérgicas como coceira e reações de pele (exantema, rash e erupções), fraqueza, cansaço e mal estar.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações nas células do sangue (agranulocitose), hipersensibilidade (incluindo reações e choque anafilático), aumento nos níveis de triglicerídios e colesterol, alterações de peso, depressão (e agravamento), distúrbios de paladar, distúrbios visuais (visão turva), aumento nos níveis de bilirrubina, urticária, inchaço na pele ou mucosas, dor nas articulações, dor muscular, crescimento de mamas em homens, elevação da temperatura corporal, inchaço periférico.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações nas células do sangue (leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia), desorientação (e agravamento).

Reações de frequência desconhecida: diminuição nos níveis de sódio/magnésio; alucinação, confusão (especialmente em pacientes predispostos, bem como agravamento em pacientes cujos sintomas são pré-existent), dano às células do fígado levando a coloração amarelada na pele e/ou olhos (icterícia) com ou sem insuficiência do fígado, inflamação renal (nefrite intersticial), reações de pele graves como síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, síndrome de Lyell, sensibilidade à luz.

Em casos 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

Não se conhecem sintomas de superdosagem em humanos. Doses de até 240 mg administradas em dois minutos por via endovenosa foram bem toleradas.

Na eventualidade da administração acidental de doses muito acima das preconizadas, com manifestações clínicas de intoxicação, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Pantoprazol não é removido por hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0182

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

Fabricado por

Takeda GmbH

Singen -Alemanha

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

PZEV_0109_0315_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 |
| 30/06/2014 | 0512701/14-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/06/2014 | 0512701/14-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/06/2014 | Todos – Adequação à RDC 47/09 | VPS | 4 MG/ML PO LIOF INJ FA VD INC + AMP DIL X 10 ML |
| 19/11/2014 | 1044674/14-5 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/11/2014 | 1044674/14-5 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/11/2014 | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VPS | 4 MG/ML PO LIOF INJ FA VD INC + AMP DIL X 10 ML |
| 19/03/2015 | XXXXXXX/XX-X | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/03/2015 | XXXXXXX/XX-X | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/03/2015 | Composição | VPS | 4 MG/ML PO LIOF INJ FA VD INC + AMP DIL X 10 ML |