

# **PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO**

Blau Farmacêutica S.A.  
Pó para solução injetável  
40 mg

## MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

**pantoprazol sódico sesqui-hidratado**  
**Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.**

### **APRESENTAÇÕES**

Pó para solução injetável. Embalagem contendo 20 frascos-ampola com 40 mg de pantoprazol acompanhado de 20 ampolas com 10 mL de diluente.

### **USO INTRAVENOSO**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

pantoprazol sódico sesqui-hidratado (equivalente a 40 mg de pantoprazol).....45,10 mg  
excipiente (manitol).....q.s.p.

Cada ampola de diluente contém:

Solução de cloreto de sódio 0,9%.....10 mL

## **D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **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 IV, no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico foi comprovada em diversos estudos que adotaram a via intravenosa 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 (IV/Oral) demonstrou cicatrização no período de quatro a oito semanas de tratamento respectivamente em 80% e 93% do grupo IV/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 intravenosa 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 intravenosa (Metz, 2000).

No tratamento da hemorragia digestiva alta, vários estudos comprovaram a manutenção do pH intragástrico acima de 6,0 com administração de pantoprazol intravenoso (Brunner, 1996; Jang, 2006; Hung, 2007). No tratamento complementar da úlcera péptica sangrante, houve incidência significativamente menor de ressangramento com pantoprazol IV 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 inibidor da bomba de prótons (IBP) intravenoso pode reduzir o sangramento recorrente entre 73% e 83% em comparação com administração IV de antagonista dos receptores de  $H_2$  ou de tratamento expectante (Cash, 2001). Os resultados de um estudo multicêntrico demonstraram que pantoprazol IV 80 mg três vezes ao dia supera cimetidina na manutenção de  $pH > 4,0$  por 86% do tempo (Morris, 2000).

Pantoprazol 40 mg IV 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 intravenosa 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

Pantoprazol é um benzimidazol substituído que inibe a secreção de ácido clorídrico no estômago por meio 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, consequentemente, 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 a substância ativa for administrada por via oral ou intravenosa.

O início da ação antissecretória ocorre 15 a 30 minutos após a administração intravenosa.

#### 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 intravenosa.

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. Nenhum dos metabólitos é considerado biologicamente ativo. 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.

#### Dados de segurança não clínicos

##### Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade:

Os dados dos estudos não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Nos estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos, observaram-se neoplasias neuroendócrinas. Além disso, foram encontrados papilomas de células escamosas no estômago (*forestomach*) do rato. O mecanismo que leva à formação de carcinoides gástricos por benzimidazóis substituídos foi cuidadosamente investigado e pode-se concluir que se trata de uma reação secundária aos níveis séricos de gastrina, massivamente elevados, que ocorrem em ratos durante o tratamento crônico com dose elevada. Nos estudos com roedores de dois anos, foi observado um aumento do número de tumores hepáticos em ratos e camundongos fêmeas e foi interpretado como sendo devido à alta taxa de metabolização do pantoprazol no fígado.

##### Toxicologia e/ou Farmacologia Animal:

Foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tireoide no grupo de ratos que receberam a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na metabolização da tiroxina no fígado de rato. Como a dose terapêutica para o homem é baixa, não são esperados efeitos adversos para a tireoide.

Em estudos de reprodução em animais, sinais de toxicidade fetal foram observados em doses acima de 3 mg/kg. As investigações não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou efeitos teratogênicos.

A passagem para a placenta foi investigada em ratos e observou-se que ocorre um aumento dessa com o avanço da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol no feto é aumentada pouco antes do nascimento.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

**Categoria de risco na gravidez: B.**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pantoprazol pó para solução injetável deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.

Indica-se a administração de pantoprazol IV quando a via oral não for recomendada, a critério médico.

Pantoprazol 40 mg IV não é indicado em distúrbios gastrintestinais leves, como por exemplo na dispepsia não-ulcerosa.

Pantoprazol 40 mg IV contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco. Pode ser considerado, portanto, “livre de sódio”.

### **Malignidade gástrica:**

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

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.

### **Insuficiência hepática:**

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 pantoprazol, particularmente no uso em longo prazo. Se houver aumento nos valores enzimáticos, o tratamento deve ser descontinuado.

### **Influência na absorção de vitamina B12:**

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

O tratamento com IBP pode estar associado a um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile*.

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

### **Hipomagnesemia:**

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

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

### **Metotrexato:**

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

Até o momento, existem poucas experiências com administração de pantoprazol IV a crianças.

### **Fratura Óssea:**

O tratamento com os inibidores de bomba de prótons 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). **Reações Cutâneas Graves**

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

### **Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECSA):**

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

**Uso em gravidez e lactação:** pantoprazol 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 em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Estudos em animais mostraram a excreção do pantoprazol no leite materno. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido reportada. Portanto, a decisão sobre continuar / descontinuar a amamentação ou continuar / interromper o tratamento com pantoprazol deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com pantoprazol às mulheres.

Portanto, pantoprazol só deve ser utilizado quando o benefício para a mãe for considerado maior que o risco potencial ao feto ou à criança.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Categoria de risco na gravidez: B.**

**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 regularmente durante a terapia com pantoprazol, particularmente no uso em longo prazo. Caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

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

**Este medicamento contém 2,29 mg de sódio/frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

**O diluente contém 3,54 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Outros estudos de interações:

Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado via enzimas do citocromo P450. A principal via metabólica é a desmetilação pelo CYP2C19 e outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4.

Os estudos de interação com fármacos que também são metabolizados por estas vias, como a carbamazepina, diazepam, glibenclâmida, nifedipino, fenitoína e um contraceptivo oral contendo levonorgestrel e etinilestradiol, não se observaram interações clínicas significativas. Uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos, os quais são metabolizados pelo mesmo sistema de enzima, não pode ser excluída.

Os resultados de uma série de estudos de interação demonstraram que o pantoprazol não afeta o metabolismo de substâncias ativas metabolizadas por CYP1A2 (tais como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tais como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tais como metoprolol), CYP2E1 (como o etanol) e não interfere com a glicoproteína-P relacionada à absorção de digoxina.

Não houve interações com administração concomitante de antiácidos.

Estudos de interação foram realizados também administrando pantoprazol concomitantemente com os respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina) e nenhuma interação clinicamente relevante foi encontrada.

### Efeitos de pantoprazol em outros medicamentos

#### Medicamentos com farmacocinética de absorção pH-dependente:

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

#### Inibidores da Protease do HIV:

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

#### Metotrexato:

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

#### Clopidogrel:

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

#### Anticoagulantes cumarínicos (femprocumona ou varfarina):

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

**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. Níveis de cromogranina A (CgA) aumentados podem

interferir com as investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com inibidores de bomba de prótons deve ser interrompido 14 dias antes do doseamento de CgA.

#### **Efeito de outros medicamentos em pantoprazol**

##### **Fármacos que inibem ou induzem a CYP2C19:**

Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica do pantoprazol. Os indutores da CYP2C19 podem diminuir a exposição sistêmica a pantoprazol.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Pantoprazol deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de 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.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Pantoprazol pó para solução injetável é um pó cristalino branco a quase branco, higroscópico. A solução reconstituída é límpida, incolor a levemente amarelada.

**Cuidados de conservação após reconstituição:** A solução reconstituída, límpida e incolor a levemente amarelada, 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 30°C. A administração deve ser feita exclusivamente por via intravenosa.

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.

Após diluição com solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose o produto é estável por até 12 horas.

**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 pantoprazol 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 pantoprazol em *bolus* seguidos da infusão de 8 mg/h de pantoprazol durante 72 horas.

**Na profilaxia de sangramento agudo por úlcera de estresse:** recomenda-se o seguinte esquema posológico: 40 mg a 80 mg de pantoprazol uma a duas vezes ao dia.

Este medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde e sob supervisão médica apropriada. A administração intravenosa de pantoprazol é recomendada apenas se a administração oral não for apropriada. Os dados sobre o uso intravenoso estão disponíveis até a administração por 7 dias.

**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 regularmente durante a terapia com pantoprazol, particularmente no uso em longo prazo. Caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

#### MODO DE USAR:

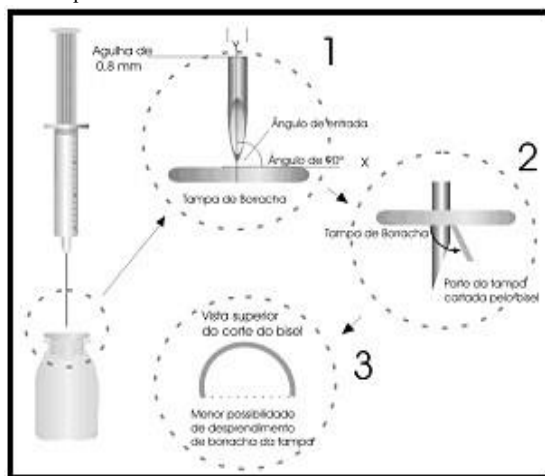
**Pantoprazol deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.**

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

**Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:**

1. Encaixar uma agulha de injeção de, no máximo, 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).

Veja abaixo o procedimento:



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.

Descartar o produto caso ele se apresente precipitado ou turvo.

**Pantoprazol não deve ser diluído com outros tipos de diluentes ou misturado a nenhum outro medicamento injetável.**

Tão logo se torne recomendável o tratamento por via oral, pantoprazol IV deve ser descontinuado e substituído pelo tratamento com pantoprazol comprimidos, levando-se em consideração a equivalência terapêutica entre a forma injetável de 40 mg e os comprimidos revestidos de liberação retardada de 40 mg.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

**Reações comuns** (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tromboflebite no local da injeção.

**Reações incomuns** (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios do sono, cefaleia, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, prisão de ventre, aumento nos níveis de enzimas do fígado, tontura, 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), hiperlipidemia, alterações de peso, depressão, 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.

**Reações de frequência desconhecida:** hipomagnesinemia; alucinação, confusão, dano hepatocelular, icterícia, insuficiência hepática, Nefrite tubulointersticial (com possível progressão a falência renal), síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantemática generalizada aguda, fotossensibilidade, fraturas no quadril, omeio ou coluna, hipocalcemia\*, hipocalcemia\*.

\*Hipocalcemia e/ou hipocalcemia podem estar relacionados à ocorrência e hipomagnesemia (veja a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipomagnesemia).

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

#### **10. SUPERDOSE**

Doses de até 240 mg administradas em dois minutos por via intravenosa foram bem toleradas.

Como pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é facilmente dialisável.

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.

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

#### **II) DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.1637.0127

Registrado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 - n° 2833

CEP 06705-030. Cotia, SP.

[www.blau.com](http://www.blau.com)

Produzido por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser 84

CEP 05566-000. São Paulo, SP.

ou

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 n° 2833

CEP 06705-030 - Cotia – SP



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**



### Histórico de Alteração da Bula

| 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 |
| 22/05/2015                    | 0451876/15-4     | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 22/05/2015                                   | 0451876/15-4     | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 22/05/2015        | Todos – adequação à RDC 47/09                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | VP                 | TODAS                      |
| 07/07/2016                    | 2040302/16-0     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/07/2016                                   | 2040302/16-0     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/07/2016        | 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?<br>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?<br>9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? | VP                 | TODAS                      |
| 17/12/2019                    | 3483588/19-1     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | -                                            | -                | -                                                                        | -                 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?                                                                                                                                                                                                                                                                        | VP                 | TODAS                      |

|            |              |                                                                                         |            |              |                                                                            |            |                                                                                                                                                                                                 |    |       |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| 03/07/2023 | 0679987/23-1 | 10452 –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 19/06/2023 | 0618017/23-5 | RDC 73/2016 –<br>GNÉRICO –<br>Inclusão de local de<br>embalagem secundária | 19/06/2023 | II – DIZERES LEGAIS                                                                                                                                                                             | VP | TODAS |
| 18/06/2025 | Versão atual | 10452 –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | -          | -            | -                                                                          |            | 3. QUANDO NÃO DEVO<br>USAR ESTE<br>MEDICAMENTO?<br>4. COMO ESTE<br>MEDICAMENTO<br>FUNCIONA?<br>5. ONDE, COMO E POR<br>QUANTO TEMPO POSSO<br>GUARDAR ESTE<br>MEDICAMENTO?<br>II – DIZERES LEGAIS | VP | TODAS |

# **PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO**

Blau Farmacêutica S.A.  
Pó para solução injetável  
40 mg

## MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

**pantoprazol sódico sesqui-hidratado**  
**Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.**

### **APRESENTAÇÕES**

Pó para solução injetável. Embalagem contendo 20 frascos-ampola com 40 mg de pantoprazol acompanhado de 20 ampolas com 10 mL de diluente.

### **USO INTRAVENOSO**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

pantoprazol sódico sesqui-hidratado (equivalente a 40 mg de pantoprazol).....45,10 mg  
excipiente (manitol).....q.s.p.

Cada ampola de diluente contém:

Solução de cloreto de sódio 0,9%.....10 mL

## **I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **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 IV, no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico foi comprovada em diversos estudos que adotaram a via intravenosa 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 (IV/Oral) demonstrou cicatrização no período de quatro a oito semanas de tratamento respectivamente em 80% e 93% do grupo IV/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 intravenosa 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 intravenosa (Metz, 2000).

No tratamento da hemorragia digestiva alta, vários estudos comprovaram a manutenção do pH intragástrico acima de 6,0 com administração de pantoprazol intravenoso (Brunner, 1996; Jang, 2006; Hung, 2007). No tratamento complementar da úlcera péptica sangrante, houve incidência significativamente menor de ressangramento com pantoprazol IV 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 inibidor da bomba de prótons (IBP) intravenoso pode reduzir o sangramento recorrente entre 73% e 83% em comparação com administração IV de antagonista dos receptores de  $H_2$  ou de tratamento expectante (Cash, 2001). Os resultados de um estudo multicêntrico demonstraram que pantoprazol IV 80 mg três vezes ao dia supera cimetidina na manutenção de  $pH > 4,0$  por 86% do tempo (Morris, 2000).

Pantoprazol 40 mg IV 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 intravenosa 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**

Pantoprazol é um benzimidazol substituído que inibe a secreção de ácido clorídrico no estômago por meio 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,

consequentemente, 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 a substância ativa for administrada por via oral ou intravenosa.

O início da ação antissecretória ocorre 15 a 30 minutos após a administração intravenosa.

#### **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 intravenosa.

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. Nenhum dos metabólitos é considerado biologicamente ativo. 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.

#### **Dados de segurança não clínicos**

##### **Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade:**

Os dados dos estudos não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Nos estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos, observaram-se neoplasias neuroendócrinas. Além disso, foram encontrados papilomas de células escamosas no estômago (*forestomach*) do rato. O mecanismo que leva à formação de carcinoides gástricos por benzimidazóis substituídos foi cuidadosamente investigado e pode-se concluir que se trata de uma reação secundária aos níveis séricos de gastrina, massivamente elevados, que ocorrem em ratos durante o tratamento crônico com dose elevada. Nos estudos com roedores de dois anos, foi observado um aumento do número de tumores hepáticos em ratos e camundongos fêmeas e foi interpretado como sendo devido à alta taxa de metabolização do pantoprazol no fígado.

##### **Toxicologia e/ou Farmacologia Animal:**

Foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tireoide no grupo de ratos que receberam a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na metabolização da tiroxina no fígado de rato. Como a dose terapêutica para o homem é baixa, não são esperados efeitos adversos para a tireoide.

Em estudos de reprodução em animais, sinais de toxicidade fetal foram observados em doses acima de 3 mg/kg. As investigações não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou efeitos teratogênicos.

A passagem para a placenta foi investigada em ratos e observou-se que ocorre um aumento dessa com o avanço da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol no feto é aumentada pouco antes do nascimento.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Categoria de risco na gravidez: B.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Pantoprazol pó para solução injetável deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.

Indica-se a administração de pantoprazol IV quando a via oral não for recomendada, a critério médico.

Pantoprazol 40 mg IV não é indicado em distúrbios gastrointestinais leves, como por exemplo na dispepsia não-ulcerosa.

Pantoprazol 40 mg IV contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco. Pode ser considerado, portanto, “livre de sódio”.

**Malignidade gástrica:**

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

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.

**Insuficiência hepática:**

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 pantoprazol, particularmente no uso em longo prazo. Se houver aumento nos valores enzimáticos, o tratamento deve ser descontinuado.

**Influência na absorção de vitamina B12:**

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

***Clostridium difficile*:**

O tratamento com IBP pode estar associado a um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile*.

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

**Hipomagnesemia:**

Hipomagnesemia tem sido raramente relatada em pacientes tratados com IBP por, pelo menos, três meses (na maioria dos casos, após um ano de terapia). Consequências graves de hipomagnesemia incluem tétano, arritmia e convulsão.

**Inibidores da Protease do HIV:**

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

**Metotrexato:**

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

Até o momento, existem poucas experiências com administração de pantoprazol IV a crianças.

**Fratura Óssea:**

O tratamento com os inibidores de bomba de prótons 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).

**Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECSA):**

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

**Uso em gravidez e lactação:** pantoprazol 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 em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Estudos em animais mostraram a excreção do pantoprazol no leite materno. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido reportada. Portanto, a decisão sobre continuar / descontinuar a amamentação ou continuar / interromper o tratamento com pantoprazol deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com pantoprazol às mulheres.

Portanto, pantoprazol só deve ser utilizado quando o benefício para a mãe for considerado maior que o risco potencial ao feto ou à criança.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Categoria de risco na gravidez: B.**

**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 regularmente durante a terapia com pantoprazol, particularmente no uso em longo prazo. Caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Outros estudos de interações:

Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado via enzimas do citocromo P450. A principal via metabólica é a desmetilação pelo CYP2C19 e outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4.

Os estudos de interação com fármacos que também são metabolizados por estas vias, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino, fenitoína e um contraceptivo oral contendo levonorgestrel e etinilestradiol, não se observaram interações clínicas significativas. Uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos, os quais são metabolizados pelo mesmo sistema de enzima, não pode ser excluída.

Os resultados de uma série de estudos de interação demonstraram que o pantoprazol não afeta o metabolismo de substâncias ativas metabolizadas por CYP1A2 (tais como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tais como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tais como metoprolol), CYP2E1 (como o etanol) e não interfere com a glicoproteína-P relacionada à absorção de digoxina.

Não houve interações com administração concomitante de antiácidos.

Estudos de interação foram realizados também administrando pantoprazol concomitantemente com os respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina) e nenhuma interação clinicamente relevante foi encontrada.

### Efeitos de pantoprazol em outros medicamentos

#### Medicamentos com farmacocinética de absorção pH-dependente:

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

#### Inibidores da Protease do HIV:

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

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

#### Clopidogrel:

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

#### Anticoagulantes cumarínicos (femprocumona ou varfarina):

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

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

### Efeito de outros medicamentos em pantoprazol

#### Fármacos que inibem ou induzem a CYP2C19:

Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica do pantoprazol. Os indutores da CYP2C19 podem diminuir a exposição sistêmica a pantoprazol.

**Este medicamento contém 2,29 mg de sódio/frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

**O diluente contém 3,54 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pantoprazol deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de 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.**

### Características físicas e organolépticas

Pantoprazol pó para solução injetável é um pó cristalino branco a quase branco, higroscópico. A solução reconstituída é límpida, incolor a levemente amarelada.

**Cuidados de conservação após reconstituição:** A solução reconstituída, límpida e incolor a levemente amarelada, 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 30°C. A administração deve ser feita exclusivamente por via intravenosa.

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.

Após diluição com solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose o produto é estável por até 12 horas.

**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 pantoprazol 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 pantoprazol em *bolus* seguidos da infusão de 8 mg/h de pantoprazol durante 72 horas. **Na profilaxia de sangramento agudo por úlcera de estresse:** recomenda-se o seguinte esquema posológico: 40 mg a 80 mg de pantoprazol uma a duas vezes ao dia.

Este medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde e sob supervisão médica apropriada. A administração intravenosa de pantoprazol é recomendada apenas se a administração oral não for apropriada. Os dados sobre o uso intravenoso estão disponíveis até a administração por 7 dias.

**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 regularmente durante a terapia com pantoprazol, particularmente no uso em longo prazo. Caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

### MODO DE USAR:

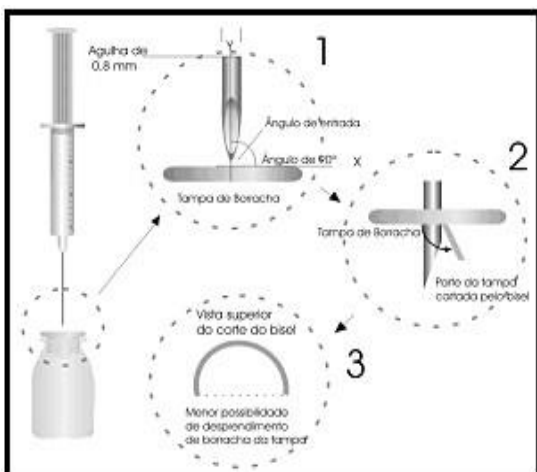
**Pantoprazol deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.**

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

**Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:**

1. Encaixar uma agulha de injeção de, no máximo, 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).

Veja abaixo o procedimento:



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.

Descartar o produto caso ele se apresente precipitado ou turvo.

**Pantoprazol não deve ser diluído com outros tipos de diluentes ou misturado a nenhum outro medicamento injetável.**

Tão logo se torne recomendável o tratamento por via oral, pantoprazol IV deve ser descontinuado e substituído pelo tratamento com pantoprazol comprimidos, levando-se em consideração a equivalência terapêutica entre a forma injetável de 40 mg e os comprimidos revestidos de liberação retardada de 40 mg.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

**Reações comuns** (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tromboflebite no local da injeção.

**Reações incomuns** (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios do sono, cefaleia, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, prisão de ventre, aumento nos níveis de enzimas do fígado, tontura, 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), hiperlipidemia, alterações de peso, depressão, 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.

**Reações de frequência desconhecida:** diminuição nos níveis de sódio/magnésio; alucinação, confusão, dano às células do fígado, icterícia, insuficiência hepática, inflamação renal (nefrite intersticial), síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, síndrome de Lyell, sensibilidade à luz, fraturas no quadril, punho ou coluna.

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

## 10. SUPERDOSE

Doses de até 240 mg administradas em dois minutos por via intravenosa foram bem toleradas.

Como pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é facilmente dialisável.

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.

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

## II) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1637.0127

Registrado por:  
**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0001-60  
Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 - n° 2833  
CEP 06705-030 – Cotia – SP  
[www.blau.com.br](http://www.blau.com.br)

Produzido por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 – São Paulo – SP



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

### Histórico de Alteração da Bula

| 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 |
| 22/05/2015                    | 0451876/15-4     | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 22/05/2015                                   | 0451876/15-4     | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12                 | 22/05/2015        | Todos – Adequação à RDC 47/09                                                                                                                                                                                                                                          | VPS              | TODAS                      |
| 07/07/2016                    | 2040302/16-0     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/07/2016                                   | 2040302/16-0     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12         | 07/07/2016        | 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>4. CONTRAINDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>9. REAÇÕES ADVERSAS;<br>10. SUPERDOSE;<br>II) DIZERES LEGAIS | VPS              | TODAS                      |
| 17/12/2019                    | 3483588/19-1     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/10/2019                                   | 2390224/19-8     | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/10/2019        | 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<br>9. REAÇÕES ADVERSAS                                                                                                                                               | VPS              | TODAS                      |
| 19/06/2023                    | 0621046/23-0     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/06/2023                                   | 0618017/23-5     | RDC 73/2016 – GENÉRICO – Inclusão de local de embalagem secundária               | 19/06/2023        | III – DIZERES LEGAIS                                                                                                                                                                                                                                                   | VP               | TODAS                      |

|            |              |                                                                                         |   |   |   |   |                                                                                                                                   |     |       |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 18/06/2025 | Versão atual | 10452 –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | - | - | - | - | 4. CONTRAINDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E<br>PRECAUÇÕES<br>7. CUIDADOS DE<br>ARMAZENAMENTO DO<br>MEDICAMENTO<br>II) DIZERES LEGAIS | VPS | TODAS |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|