

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kairol 20 mg Comprimidos gastrorresistentes

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 20 mg de pantoprazol (sob a forma de sódico sesqui-hidratado).

Cada comprimido contém 2,626 mg de sódio (sob a forma de Pantoprazol sódico sesqui-hidratado, Carboxietilamido sódico (Tipo A), Carbonato de sódio anidro e Laurilsulfato de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente

Comprimidos de cor amarelo claro a amarelado, oblongos e convexos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento a curto prazo dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) nos adultos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 20 mg de pantoprazol (um comprimido) por dia.

Pode ser necessário tomar os comprimidos durante 2 a 3 dias consecutivos para alcançar a melhoria dos sintomas. Depois de ocorrido o alívio completo dos sintomas, o tratamento deve ser descontinuado. O tratamento não deve exceder 4 semanas sem consultar um médico.

Se não se obtiver o alívio dos sintomas no espaço de 2 semanas de tratamento continuado, o doente deve ser instruído a consultar um médico.

Doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático grave, não deve ser ultrapassada a dose diária de 20 mg de pantoprazol (ver secção 4.4.).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### População pediátrica

Kairol não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 12 anos, devido à existência de dados limitados de segurança e eficácia neste grupo etário (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

##### Via oral

Os comprimidos não devem ser mastigados ou partidos, devendo ser engolidos inteiros, com um pouco de água, 1 hora antes de uma refeição.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, benzimidazóis substituídos ou a qualquer um dos outros excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático grave, as enzimas hepáticas devem ser monitorizadas regularmente durante o tratamento com pantoprazol, particularmente na terapêutica de manutenção. No caso de aumento dos níveis das enzimas hepáticas, o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.2).

##### Administração concomitante com AINEs

A utilização de Kairol 20 mg na prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteroides não seletivos (AINEs) deve ser restringida a doentes que requerem tratamento continuado com anti-inflamatórios não esteroides e que apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de complicações gastrointestinais. O risco acrescido deve ser avaliado de acordo com fatores de risco individuais, por ex.: idade avançada (> 65 anos), história de úlcera gástrica ou duodenal ou hemorragia gastrointestinal superior.

##### Doença maligna gástrica

A resposta sintomática ao pantoprazol pode encobrir os sintomas de doença maligna gástrica e atrasar o seu diagnóstico. Na presença de qualquer sintoma de alarme (ex: significativa perda de peso involuntária, vômito recorrente, disfagia, hematemese, anemia ou melena) e quando se suspeitar ou existir úlcera gástrica, deve excluir-se a malignidade.

Deve ser considerada investigação adicional se os sintomas persistirem apesar do tratamento adequado.

##### Administração concomitante com inibidores da protéase do VIH

A administração concomitante de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protéase do VIH para os quais a absorção é dependente do pH ácido intragástrico, tal como o atazanavir, devido a uma redução significativa na sua biodisponibilidade (ver secção 4.5).

#### Influência na absorção de vitamina B12

O pantoprazol, como todos os medicamentos bloqueadores de ácidos, pode reduzir a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina), devido a hipocloridria ou acloridria. Isto deve ser considerado em doentes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para absorção reduzida de vitamina B12 em tratamentos prolongados e ainda, caso se observem os respetivos sintomas clínicos.

#### Tratamento de manutenção

No tratamento de manutenção, especialmente quando o período de tratamento excede 1 ano, os doentes devem permanecer sob vigilância regular.

#### Infeções gastrointestinais causadas por bactérias

O tratamento com Kairol 20 mg pode originar um aumento do risco de infeções gastrointestinais causadas por bactérias tais como Salmonella e Campylobacter ou C. difficile.

#### Hipomagnesiemia

Têm sido notificados casos de hipomagnesiemia grave em doentes tratados com inibidores da bomba de prótons (IBP) como o pantoprazol durante pelo menos três meses e, na maioria dos casos, durante um ano de tratamento. Podem ocorrer manifestações graves de hipomagnesiemia como fadiga, tetania, delírio, convulsões, tonturas, e arritmia ventricular, que podem começar de forma insidiosa e, como tal, não serem identificadas. Na maioria dos doentes afetados, a hipomagnesiemia melhorou após reposição de magnésio e descontinuação do IBP.

Nos doentes em que se preveja uma utilização prolongada de IBP ou que tomem IBP com digoxina ou com medicamentos que possam causar hipomagnesiemia (por ex., diuréticos), os profissionais de saúde devem considerar a monitorização dos níveis de magnésio antes do início do tratamento com IBP e periodicamente durante o mesmo.

#### Fraturas ósseas

Os inibidores da bomba de prótons, especialmente quando utilizados em doses elevadas e durante um período de tempo prolongado (> 1 ano), podem aumentar moderadamente o risco de fraturas da anca, punho e coluna vertebral, predominantemente em doentes idosos ou quando existem concomitantemente outros fatores de riscos reconhecidos. Estudos observacionais sugerem que os inibidores da bomba de prótons poderão aumentar o risco global de fratura em 10-40%. Parte deste aumento poderá dever-se a outros fatores de risco. Os doentes com risco de osteoporose devem receber cuidados de acordo com as orientações clínicas em vigor e devem ter aportes adequados de vitamina D e cálcio.

#### Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)

Os inibidores da bomba de prótons são associados a casos muito pouco frequentes de LECS. Se ocorrerem lesões, designadamente em áreas da pele expostas ao sol, e quando acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar imediatamente ajuda médica e o profissional de saúde deve considerar a interrupção do tratamento com Kairol 20 mg. A ocorrência de LECS após um tratamento prévio com um inibidor da bomba de prótons pode aumentar o risco de LECS com outros inibidores da bomba de prótons.

#### Interferência com testes laboratoriais

Um nível aumentado de Cromogranina A (CgA) pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com Kairol 20 mg deve ser interrompido durante pelo menos 5 dias antes das medições de CgA (ver secção 5.1). Se os níveis de CgA e gastrina não tiverem regressado ao intervalo de referência após a medição inicial, as medições devem ser repetidas 14 dias após a cessação do tratamento com o inibidor da bomba de prótons.

Kairol contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Medicamentos com Farmacocinética de Absorção dependente do pH

Devido à acentuada e prolongada inibição da secreção da acidez gástrica, o pantoprazol pode interferir com a absorção de outros medicamentos para os quais o pH gástrico é um importante determinante em termos de disponibilidade oral, por ex., determinados antifúngicos do grupo dos azóis, tais como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol e outros fármacos, tal como o erlotinib.

##### Inibidores da protease do VIH

A administração concomitante de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do VIH para os quais a absorção é dependente do pH ácido intragástrico, tal como o atazanavir, devido a uma redução significativa na sua biodisponibilidade (ver secção 4.4).

Se a combinação de inibidores da protease do VIH com um inibidor da bomba de prótons for considerada inevitável, é recomendada monitorização clínica (por ex., carga viral). Não deve ser excedida uma dose de pantoprazol de 20 mg por dia. A dosagem do inibidor da protease do VIH pode ter de ser ajustada.

##### Anticoagulantes cumarínicos (fenprocoumon ou varfarina)

A administração concomitante de pantoprazol com varfarina ou fenprocoumon não afetou as farmacocinéticas da varfarina, do fenprocoumon ou o INR (Índice Normalizado Internacional). No entanto, existiram notificações de aumento do INR e do tempo de protrombina em doentes a receber concomitantemente PPIs e varfarina ou fenprocoumon. Aumentos no INR e no tempo de protrombina podem originar hemorragias anormais e até mesmo morte. Os doentes tratados com pantoprazol e varfarina ou fenprocoumon podem necessitar de ser monitorizados para o aumento do INR e do tempo de protrombina.

##### Metotrexato

Foi notificado que a utilização concomitante de doses elevadas de metotrexato (por ex. 300 mg) e inibidores da bomba de prótons aumenta os níveis de metotrexato em alguns doentes. Portanto, em contextos em que o metotrexato é utilizado em doses elevadas, por ex., cancro e psoríase, pode ser necessário considerar uma suspensão temporária do pantoprazol.

##### Outros estudos de interação

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

Não se observaram interações clinicamente significativas em estudos de interação com medicamentos metabolizados pelo mesmo sistema enzimático, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina, e contraceptivos orais que contêm levonorgestrel e etinilestradiol.

Não pode ser excluída a possibilidade da ocorrência de uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos que são metabolizados pelo mesmo sistema enzimático.

Resultados de vários estudos de interação demonstraram que o pantoprazol não altera o metabolismo de substâncias ativas metabolizadas pelo CYP1A2 (como a cafeína, teofilina), CYP2C9 (como o piroxicam, diclofenac, naproxeno), CYP2D6 (como o metoprolol), CYP2E1 (como o etanol), ou não interfere com a absorção, dependente da glicoproteína-P, da digoxina.

Não ocorreram interações com a administração concomitante de antiácidos.

Efetuaram-se estudos de interação administrando pantoprazol concomitantemente com os seguintes antibióticos: claritromicina, metronidazol, amoxicilina. Não se demonstraram interações clinicamente relevantes.

Medicamentos que inibem ou induzem o CYP2C19:

Os inibidores do CYP2C19, tal como a fluvoxamina, podem aumentar a exposição sistémica do pantoprazol. A redução da dose pode ser considerada para doentes em tratamentos prolongados com altas doses de pantoprazol, ou com insuficiência hepática.

Os indutores enzimáticos que afetam o CYP2C19 e o CYP3A4, tais como rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*), podem reduzir as concentrações plasmáticas de PPIs que são metabolizados através destes sistemas enzimáticos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1000 resultados de gravidez) indicam a não existência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal do Kairol 20 mg.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de Kairol 20 mg durante a gravidez.

##### Amamentação

Estudos em animais demonstraram que pantoprazol é excretado no leite materno. Existe informação insuficiente sobre a excreção de pantoprazol no leite humano, mas foi notificada a excreção no leite materno humano. Não pode ser excluída a existência de risco para os recém-nascidos/lactentes. Consequentemente, a decisão sobre a suspensão do aleitamento ou a suspensão/abstenção do tratamento com

Kairol 20 mg deve ter em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício do tratamento com Kairol 20 mg para a mulher.

#### Fertilidade

Não houve evidência de diminuição da fertilidade após a administração de pantoprazol em estudos em animais (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Pantoprazol tem uma influência nula ou desprezável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Podem ocorrer reações adversas medicamentosas, como tonturas e distúrbios visuais (ver secção 4.8). Se afetados, os doentes não devem conduzir nem utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Prevê-se que aproximadamente 5% dos doentes venham a sofrer de reações adversas medicamentosas (RAMs). As RAMs notificadas com mais frequência são diarreia e cefaleias, ocorrendo ambas em cerca de 1% dos doentes.

Na tabela abaixo estão descritas as reações adversas notificadas com pantoprazol, classificadas de acordo com a seguinte classificação de frequência:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Para todas as reações adversas notificadas no período pós-comercialização, não é possível aplicar a frequência da reação adversa e, deste modo, estas são classificadas como "desconhecido".

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Reações adversas com pantoprazol em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Frequência Classe de sistemas de órgãos	Frequent es	Pouco frequent es	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Agranulocitose	Trombocitopenia, Leucopenia, Pancitopenia	

Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas e choque anafilático)		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hiperlipidemia e aumento dos lípidos (triglicéridos, colesterol); Oscilações do peso		Hiponatremia Hipomagnesemia (ver secção 4.4) Hipocalcemia (1) Hipocaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbações do sono	Depressão (e todos os agravamentos)	Desorientação (e todos os agravamentos)	Alucinações; Confusão (sobretudo em doentes com predisposição, bem como o agravamento destes sintomas em casos de pré-existência)
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias; Tonturas	Perturbações do paladar		Parestesia
Afeções oculares			Perturbações da visão / visão turva		
Doenças gastrointestinais	Pólipos de glândulas fúndicas (benignos)	Diarreia; Náuseas / vómitos; Distensão e edema abdominal; Obstipação; Secura da boca; Dor e desconforto abdominal			Colite microscópica
Afeções hepatobiliares		Aumento das enzimas hepáticas (transaminases, $\gamma$ -GT)	Aumento da bilirrubina		Lesões hepatocelulares; Icterícia; Falência hepatocelular

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Erupção / exantema / erupção cutânea; Prurido	Urticária; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotossensibilização; Lúpus eritematoso cutâneo subagudo - LECS (ver secção 4.4).
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraturas da anca, do punho ou da coluna vertebral (ver secção 4.4)	Artralgia; Mialgia		Espasmo muscular (2)
Doenças renais e urinárias					Nefrite intersticial (com possível progressão para insuficiência renal)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ginecomastia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia, fadiga e mal-estar geral	Aumento da temperatura corporal; Edema periférico		

Hipocalcemia em associação com hipomagnesemia  
Espasmo muscular como consequência de perturbação dos eletrólitos

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

#### 4.9 Sobredosagem

Desconhece-se a existência de sintomas de sobredosagem no Homem.

A exposição sistémica da administração intravenosa de doses até 240 mg, durante 2 minutos, foi bem tolerada.

Como o pantoprazol se liga extensamente às proteínas, não é prontamente dialisável.

Em caso de uma sobredosagem com sinais clínicos de intoxicação, além do tratamento sintomático e de suporte, não existem recomendações terapêuticas específicas a fazer.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 6.2.2.3 - Aparelho Digestivo. Antiácidos e antiulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de prótons.

Código ATC: A02BC02

##### Mecanismo de ação

O pantoprazol é um benzimidazol substituído que inibe a secreção de ácido clorídrico no estômago através do bloqueio específico das bombas de prótons das células parietais.

No ambiente ácido das células parietais, o pantoprazol é convertido na sua forma ativa, que inibe a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, ou seja, a etapa final da produção de ácido clorídrico no estômago. A inibição é dependente da dose e afeta a secreção ácida tanto basal como estimulada. Na maioria dos doentes, o alívio dos sintomas é alcançado em 2 semanas. Tal como acontece com outros inibidores da bomba de prótons e com inibidores dos recetores H<sub>2</sub>, o tratamento com pantoprazol origina uma redução da acidez no estômago e, conseqüentemente, um aumento dos níveis de gastrina proporcional à redução da acidez. O aumento dos níveis de gastrina é reversível. Como o pantoprazol se liga à enzima distal relativamente ao nível dos recetores celulares, consegue inibir a secreção de ácido clorídrico, independentemente da estimulação por outras substâncias (acetilcolina, histamina, gastrina). O pantoprazol exerce o mesmo efeito, quer seja administrado por via oral ou por via intravenosa.

##### Efeitos farmacodinâmicos

Os valores de gastrina em jejum aumentam por ação de pantoprazol. Na terapêutica de curta duração, na maioria dos casos, estes valores não ultrapassam o limite superior dos valores normais. Durante o tratamento prolongado, os níveis de gastrina duplicam na maior parte dos casos. No entanto, apenas em casos isolados ocorre um aumento exagerado. Como resultado, é observado um aumento ligeiro a moderado no número de células endócrinas específicas (ECL) no estômago, numa minoria de casos durante a terapêutica de manutenção (hiperplasia adenomatosa simples). Porém, de acordo com os estudos realizados até ao momento, a formação

de precursores carcinogénicos (hiperplasia atípica) ou carcinogénicos gástricos, como encontrados em experiências realizadas em animais (ver secção 5.3), não foram observados no humano.

De acordo com os resultados dos estudos em animais, não é possível excluir completamente a influência do tratamento de manutenção com pantoprazol, de duração superior a 1 ano, nos parâmetros endócrinos da tiroide.

Durante o tratamento com medicamentos antissecretores, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida. Além disso, a CgA aumenta devido à redução da acidez gástrica. O nível aumentado de CgA pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos.

Os dados disponíveis publicados sugerem que os inibidores da bomba de prótons (IBP) devem ser descontinuados entre 5 dias e 2 semanas antes das medições de CgA. Isto destina-se a permitir que os níveis de CgA que possam estar falsamente aumentados na sequência do tratamento com IBP regressem ao intervalo de referência.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O pantoprazol é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida logo após a administração oral de uma única dose de 20 mg. Em média, cerca de 2,0-2,5 h após administração, as concentrações séricas máximas de aproximadamente 1-1,5 mcg/ml são atingidas, e estes valores mantêm-se constantes após administração múltipla.

A farmacocinética não é alterada após administração única ou múltipla. Para um intervalo posológico compreendido entre 10 e 80 mg, a cinética plasmática do pantoprazol é linear, tanto após administração oral como intravenosa. A biodisponibilidade absoluta do comprimido gastrorresistente é de cerca de 77%. A ingestão concomitante de alimentos não tem qualquer influência nos valores de AUC, nas concentrações séricas máximas, e por isso na biodisponibilidade. A ingestão concomitante de alimentos apenas origina um aumento da variabilidade do tempo de latência.

### Distribuição

A ligação do pantoprazol às proteínas séricas é de cerca de 98%. O volume de distribuição é de 0,15 l/kg.

### Biotransformação

A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A principal via metabólica é a desmetilação pelo CYP2C19 com subsequente conjugação do sulfato. Outra via metabólica inclui a oxidação pelo CYP3A4.

### Eliminação

A semivida de eliminação terminal é aproximadamente 1 hora e a clearance é cerca de 0,1 l/h/kg. Foram poucos os indivíduos em que se registaram atrasos na eliminação. Dada a ligação específica de pantoprazol às bombas de prótons na célula parietal, a semivida de eliminação não está diretamente relacionada com a maior duração de ação (inibição da secreção ácida).

A eliminação renal representa a principal via de excreção (cerca de 80%) para os metabolitos de pantoprazol, sendo o restante eliminado por via fecal. O metabolito principal, tanto no soro como na urina, é o desmetilpantoprazol, que é conjugado com sulfato. A semivida do principal metabolito (cerca de 1,5 h) não é muito superior à observada para o pantoprazol.

#### Populações especiais

##### Metabolizadores fracos

Aproximadamente 3% da população europeia não apresenta a enzima CYP2C19 funcional, denominando-se metabolizadores fracos. Nos referidos indivíduos, o metabolismo do pantoprazol é provavelmente catalisado preferencialmente pelo CYP3A4. Após a administração de uma dose única de 40 mg de pantoprazol, a AUC é 6 vezes superior em metabolizadores fracos que em indivíduos que apresentam a enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). A concentração plasmática máxima média foi aumentada em cerca de 60%. Estes resultados não influenciam a posologia do pantoprazol.

##### Compromisso renal

Ao administrar pantoprazol a doentes com a função renal comprometida (inclusive doentes dialisados), não é necessária qualquer redução da dose. Como nos indivíduos saudáveis, a semivida do pantoprazol é curta. Apenas pequenas quantidades de pantoprazol são dialisadas. Embora se verifique um aumento moderado (2-3 h) na semivida do principal metabolito, a excreção mantém-se rápida, não se registando acumulação de produto.

##### Compromisso hepático

Embora para os doentes com cirrose hepática (classes A e B segundo Child) os valores de semivida aumentem para 3-6 h e os valores de AUC aumentem num fator compreendido entre 3 e 5, verifica-se apenas um ligeiro aumento de 1,3 nos valores das concentrações séricas máximas, comparativamente com os indivíduos saudáveis.

##### Doentes idosos

Comparativamente com os indivíduos mais jovens, o aumento ligeiro dos valores de AUC e de Cmax, observado em voluntários idosos não é clinicamente relevante.

##### População pediátrica

Após a administração oral de doses únicas de 20 ou 40 mg de pantoprazol a crianças com 5-16 anos de idade, a AUC e a Cmax estavam de acordo com os valores correspondentes em adultos.

Após a administração I.V. de doses únicas de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazol a crianças com 2-16 anos de idade, não foi verificada associação significativa entre a clearance de pantoprazol e a idade ou o peso. A AUC e o volume de distribuição estavam de acordo com os dados nos adultos.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os estudos de carcinogenicidade, com a duração de 2 anos, no rato, permitiram detetar neoplasmas neuroendócrinos. Adicionalmente, foi possível detetar no pré-estômago do rato, papilomas das células pavimentosas. Foi cuidadosamente investigado o mecanismo através do qual os benzimidazóis substituídos originam a formação de carcinogénicos gástricos, tendo-se concluído que existe uma reação secundária aos elevados níveis séricos de gastrina, que se observam no rato durante o tratamento crónico com doses elevadas.

Nos estudos com roedores com a duração de dois anos, foi observado nos ratos e nos ratinhos fêmeas, um aumento do número de tumores hepáticos. Este aumento foi interpretado como resultando da grande velocidade de metabolização do pantoprazol a nível hepático.

No grupo de ratos tratado com a dose mais elevada (200 mg/kg), foi possível observar um ligeiro aumento de alterações neoplásicas da tiroide. A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na transformação da tiroxina a nível do fígado do rato. Uma vez que a dose terapêutica para o homem é inferior, não é provável a ocorrência de efeitos adversos sobre a tiroide.

Nos estudos de reprodução em animais, foram observados sinais de fetotoxicidade ligeira com doses superiores a 5 mg/kg. Os exames realizados não revelaram evidência de comprometimento da fertilidade ou efeitos teratogénicos.

A penetração na placenta foi investigada no rato, tendo-se constatado que aumentava com o decorrer da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol a nível fetal aumenta pouco tempo antes do nascimento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Manitol

Celulose microcristalina 101

Celulose microcristalina 200

Amido de milho pré-gelificado (1500)

Carboxietilamido sódico (Tipo A)

Carbonato de sódio anidro

Estearato de cálcio

Revestimento isolante:

Hipromelose 2910 (3cps)

Propilenoglicol (E1520)

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Revestimento entérico:

Citrato de trietilo

Copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1)

Polissorbato 80

Laurilsulfato de sódio

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters contendo 7 ou 14 comprimidos gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5398441 – 7 comprimidos gastrorresistentes, 20 mg, blister  
N.º de registo: 5398458 – 14 comprimidos gastrorresistentes, 20 mg, blister

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de julho de 2011  
Data da última renovação: 21 de março de 2017.

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM  
22-04-2022  
INFARMED