

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Áustria	Nycomed Pharma GmbH Euro Plaza Gebäude F Technologiestrasse 5 1120 Vienna Áustria	Pantoloc 20 mg - Filmdabletten	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Áustria	Nycomed Pharma GmbH Euro Plaza Gebäude F Technologiestrasse 5 1120 Vienna Áustria	Pantoloc 40 mg - Filmdabletten	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Áustria	Nycomed Pharma GmbH Euro Plaza Gebäude F Technologiestrasse 5 1120 Vienna Áustria	Pantoloc 40 mg - Trochensch- ampulle	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Áustria	Nycomed Austria GmbH St. Peter Strasse 25 4020 Linz Áustria	Zurcal 20 mg - Filmdabletten	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Áustria	Nycomed Austria GmbH St. Peter Strasse 25 4020 Linz Áustria	Zurcal 40 mg - Filmdabletten	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Áustria	Nycomed Austria GmbH St. Peter Strasse 25 4020 Linz Áustria	Zurcal 40 mg - Trochensch- ampulle	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Bélgica	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Pantozol	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Bélgica	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Pantozol	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Bélgica	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Pantozol IV	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Bélgica	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Zurcale	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Bélgica	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Zurcale	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Bélgica	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Zurcale IV	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Bulgaria	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Bulgaria	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Chipre	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. Othellos str. 13 Dhali Industrial Zone 1685 Nicosia Chipre	Controloc	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Chipre	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. Othellos str. 13 Dhali Industrial Zone 1685 Nicosia Chipre	Controloc	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Chipre	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. Othellos str. 13 Dhali Industrial Zone 1685 Nicosia Chipre	Controloc i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Répubblica Checa	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Répubblica Checa	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Répubblica Checa	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Dinamarca	Nycomed Dinamarca ApS Langebjerger 1 4000 Roskilde Dinamarca	Pantoloc	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Dinamarca	Nycomed Dinamarca ApS Langebjerg 1 4000 Roskilde Dinamarca	Pantoloc	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Dinamarca	Nycomed Dinamarca ApS Langebjerg 1 4000 Roskilde Dinamarca	Pantoloc	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Filândia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Somac 20 mg enterotabletti	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Filândia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Somac 40 mg enterotabletti	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Filândia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Somac 40 mg injektiokuiva-aaine, liuosta varten	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Eupantol 20 mg, comprimé gastro-résistant	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Eupantol 40 mg, comprimé gastro- résistant	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Eupantol 40 mg poudre pour solution injectable IV	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Inipomp 20 mg, comprimé gastro- résistant	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Inipomp 40 mg, comprimé gastro- résistant	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Inipomp 40 mg; poudre pour IV	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Pantec 20 mg, comprimé gastro- résistant	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Pantec 40 mg, comprimé gastro- résistant	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Pantipp 20 mg, comprimé gastro- résistant	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
França	Nycomed França 13, rue Watt 75013 Paris França	Pantipp 40 mg, comprimé gastro- résistant	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantoprazol NYC 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantoprazol NYC 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantoloc i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantoprazol 20 mg Byk	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantoprazol-Byk i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantozol 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantozol 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantozol i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	PantoLomberg 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantoprazole Lomberg 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Rifun 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Rifun 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Byk Tosse Arzneimittel GmbH, Moltkestr. 4 78467 Constance Alemanha	Zurcal S 20 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Alemanha	Byk Tosse Arzneimittel GmbH, Moltkestr. 4 78467 Constance Alemanha	Zurcal S 40 mg magensaftresistente Tabletten	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Grecia	Sanofi-Aventis Grecia 348, Syngrou Avenue Building A 176 74 Kallithea Grecia	Controloc 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Grecia	Sanofi-Aventis Grecia 348, Syngrou Avenue Building A 176 74 Kallithea Grecia	Controloc	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Grecia	Sanofi-Aventis Grecia 348, Syngrou Avenue Building A 176 74 Kallithea Grecia	Controloc i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Grecia	Nycomed Hellas S.A. 196, Kifissias Ave. 152 31 Chalandri Athens Grecia	Zurcazol 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Grecia	Nycomed Hellas S.A. 196, Kifissias Ave. 152 31 Chalandri Athens Grecia	Zurcazol	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Grecia	Nycomed Hellas S.A. 196, Kifissias Ave. 152 31 Chalandri Athens Grecia	Zurcazol i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Hungria	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Hungria	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Hungria	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Ireland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Protium	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Ireland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Protium 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Ireland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Protium i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Itália	Nycomed Italia S.r.l via Libero Temolo 4 20126 Milan Itália	Pantecta	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Itália	Nycomed Italia S.r.l via Libero Temolo 4 20126 Milan Itália	Pantecta	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Itália	Almirall S.p.A via Messina, 38 Torre C 20154 Milan Itália	Pantopan	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Itália	Almirall S.p.A via Messina, 38 Torre C 20154 Milan Itália	Pantopan	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Itália	Nycomed S.p.A. Via Temolo 4 20126 Milan Itália	Pantorc	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Itália	Nycomed S.p.A. Via Temolo 4 20126 Milan Itália	Pantorc	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Itália	Nycomed S.p.A. Via Temolo 4 20126 Milan Itália	Pantorc.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Itália	Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. Via M. Civitali 1 20148 Milan Itália	Peptazol	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Itália	Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. Via M. Civitali 1 20148 Milan Itália	Peptazol	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Latvia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Latvia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Lithuania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Lithuania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Luxemburgo	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Panto-Byk-20	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Luxemburgo	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Panto-Byk-40	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Luxemburgo	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Panto-Byk-IV	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Luxemburgo	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Pantozol-20	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Luxemburgo	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Pantozol 40	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Luxemburgo	Nycomed Bélgica SCA/CVA Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Pantozol-IV	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Holanda	Nycomed bv Jupiterstraat 250 2132 HK Hoofddorp Holanda	Pantozol 20	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Holanda	Nycomed bv Jupiterstraat 250 2132 HK Hoofddorp Holanda	Pantozol 40	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Holanda	Nycomed bv Jupiterstraat 250 2132 HK Hoofddorp Holanda	Pantozol i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Holanda	Nycomed bv Jupiterstraat 250 2132 HK Hoofddorp Holanda	Pantoprazol Nycomed 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Noruega	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Somac	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Noruega	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Somac	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Noruega	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Somac	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Polónia	Nycomed Pharma Sp.z o.o. Al. Jerozolimskie 146A 02-305 Warsaw Polónia	Controloc 20	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Polónia	Nycomed Pharma Sp.z o.o. Al. Jerozolimskie 146A 02-305 Warsaw Polónia	Controloc 40	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Polónia	Nycomed Pharma Sp.z o.o. Al. Jerozolimskie 146A 02-305 Warsaw Polónia	Controloc	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Portugal	Laboratórios Delta, Lda. Rua Direita, 148 Massamá 2745-751 QUELUZ Portugal	Apton 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Portugal	Laboratórios Delta, Lda. Rua Direita, 148 Massamá 2745-751 QUELUZ Portugal	Apton	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Portugal	Nycomed Portugal Produtos Farmaceuticos, Lda. Quinta da Fonte Edificio Gil Eanes Paço D´Arcos 2770-192 Paço D´ Arcos Portugal	Pantoc 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Portugal	Nycomed Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinta da Fonte Edificio Gil Eanes Paço D´Arcos 2770-192 Paço D´ Arcos Portugal	Pantoc	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Portugal	Nycomed Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinta da Fonte Edificio Gil Eanes Paço D´Arcos 2770-192 Paço D´ Arcos Portugal	Pantoc IV	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Portugal	Nycomed Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinta da Fonte Edificio Gil Eanes Paço D´Arcos 2770-192 Paço D´ Arcos Portugal	Zurcal	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Portugal	Nycomed Portugal Produtos Farmaceuticos, Lda. Quinta da Fonte Edificio Gil Eanes Paço D´Arcos 2770-192 Paço D´ Arcos Portugal	Zurcal 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Portugal	Nycomed Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinta da Fonte Edifício Gil Eanes Paço D'Arcos 2770-192 Paço D' Arcos Portugal	Pantoprazole ALTANA 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Portugal	Nycomed Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinta da Fonte Edifício Gil Eanes Paço D'Arcos 2770-192 Paço D' Arcos Portugal	Pantoprazole ALTANA 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Roméia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Roméia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Roméia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Controloc i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Slovak Republic	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 20 mg gastrorezistentné tablety	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Slovak Republic	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Slovak Republic	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Elovénia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 20 mg gastrorezistentne tablete	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Elovénia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 40 mg gastrorezistentne tablete	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Elovénia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Controloc 40 mg prašek za raztopino za injiciranje	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Espanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Anagastra 20 mg Blister	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Espanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Anagastra 40 mg blister	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Espanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Anagastra 40 mg polvo para solución inyectable I.V.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
Espanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantecta 20 mg comprimidos gastroresistentes Blister	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Espanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Pantecta 40 mg Blister	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Espanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Constance Alemanha	Ulcotenal 20 mg comprimidos gastroresistentes Blister	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Espanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Ulcotenal 40 mg Blister	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Suécia	Nycomed AB Box 27264 102 53 Stockholm Suécia	Pantoloc	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Suécia	Nycomed AB Box 27264 102 53 Stockholm Suécia	Pantoloc	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
Suécia	Nycomed AB Box 27264 102 53 Stockholm Suécia	Pantoloc	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg
United Kingdom	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstance Alemanha	Protium 20 mg	20 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	
United Kingdom	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstance Alemanha	Protium 40 mg	40 mg	Gastro-resistant tablet	oral use	

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Marca</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
United Kingdom	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str.2 78467 Konstanz Alemanha	Protium i.v.	40 mg	Powder for solution for injection	intravenous use	40 mg

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PROTIUM E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

Protium (Pantoprazol) é um inibidor da bomba de prótons utilizado no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), uma patologia na qual o refluxo de ácido a partir do estômago causa azia e lesões no esôfago. É também utilizado no tratamento de doenças em que o estômago produz demasiado ácido, tal como a síndrome de Zollinger-Ellison. Funciona através da redução da quantidade de ácido produzido no estômago. O Pantoprazol não se encontra registado na Islândia e em Malta. O Pantoprazol 20 mg e 40 mg, comprimidos gastrorresistentes, encontra-se registado em todos os outros Estados-Membros da UE e na Noruega. Não existem autorizações de introdução no mercado para o Pantoprazol i.v., pó para solução injectável, na Bulgária, Estónia, Letónia e Lituânia. O Protium foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) ao abrigo do disposto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Em concertação com a EMEA, o Módulo 3 foi também harmonizado no âmbito deste procedimento.

Secção 4.1: Indicações terapêuticas

Indicações propostas para o Pantoprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes:

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM. No tratamento de doença de refluxo ligeira e sintomas associados, vários estudos em doentes adultos com DRGE ligeira demonstraram que o Pantoprazol é superior ao placebo e à ranitidina no alívio dos sintomas principais de DRGE (azia, regurgitação ácida, dor na deglutição) e na cicatrização das lesões, sendo ainda comparável ao omeprazol e ao lansoprazol no que respeita à taxa de alívio de sintomas e na cura de doentes com DRGE ligeira. Este facto encontra-se apoiado por várias normas orientadoras que recomendam a utilização de inibidores da bomba de prótons (IBP) na DRGE, independentemente da sua gravidade. Na gestão de longo prazo e na prevenção de recaídas da esofagite de refluxo, o titular da AIM resumiu 7 estudos de tratamento a longo prazo (entre 6-12 meses) que demonstram que o Pantoprazol é superior a nível da manutenção da cura e das taxas de recaída, em comparação com o placebo e a ranitidina. Demonstrou-se que a recaída da esofagite erosiva em indivíduos com DRGE diminuía de forma acentuada com o tratamento com IBP, sendo os sintomas de refluxo melhor controlados com um tratamento com uma dose de manutenção de IBP do que com placebo. No caso de doença não erosiva, o tratamento com IBP provou também ser uma estratégia razoável para o controlo dos sintomas, apesar de o papel da terapêutica diária de manutenção ser menos claro do que no caso da utilização “em caso de necessidade”.

Na prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos, foi fornecido um resumo de três ensaios clínicos que demonstra a superioridade do Pantoprazol em relação ao placebo e ao misoprostol, bem como uma eficácia semelhante à do omeprazol. A associação entre AINE e a presença de complicações do tracto gastrointestinal (GI) superior é considerada bem estabelecida, e a evidência de que o ácido agrava as lesões induzidas por AINE proporciona uma justificação para a minimização destes danos através da supressão ácida.

Em conclusão, com base nos dados fornecidos pelo titular da AIM e nas evidências clínicas existentes, o CHMP adoptou três indicações terapêuticas harmonizadas para os comprimidos gastrorresistentes de 20 mg.

Indicações propostas para o Pantoprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes:

O CHMP tomou conhecimento dos resultados dos ensaios clínicos aleatorizados fornecidos que demonstram que o Pantoprazol é terapêuticamente superior ao placebo e à ranitidina em doentes com esofagite de refluxo moderada a grave e equivalente ao omeprazol, esomeprazol e lansoprazol a nível das taxas de cura após 4/8 semanas e/ou do alívio de sintomas após 2/4 semanas de tratamento. Existe uma quantidade elevada de dados que apoiam o tratamento de doentes com síndromes esofágicas de

DRGE com medicamentos anti-secretores, bem como um nível significativo de evidência de que, enquanto classe de medicamentos, os IBP são mais eficazes nestes doentes do que os antagonistas dos receptores H2.

Na associação com dois antibióticos apropriados para a erradicação de *H. pylori* em doentes com úlceras pépticas, com o objectivo de reduzir a recorrência de úlceras do duodeno e gástricas causadas por este microrganismo, existe um nível elevado de conhecimentos sobre a erradicação de *H. Pylori* e o papel dos IBP. Actualmente, as úlceras relacionadas com a infecção por *H. Pylori* podem ser curadas e a sua recorrência evitada. Em doentes sem experiência de tratamento com AINE e com infecção por *H. Pylori*, o Pantoprazol é superior ao placebo na prevenção da úlcera péptica e de hemorragias no tracto gastrointestinal superior após seis meses. A resistência aos antibióticos é uma causa importante da ineficácia dos tratamentos e, dado que a prevalência da resistência da *H. pylori* revela uma variação regional, antibióticos alternativos seleccionados com base nas taxas de resistência locais poderão melhorar as taxas de erradicação. No que respeita à úlcera do duodeno, foram fornecidos dados de vários ensaios aleatorizados que compararam Pantoprazol com ranitidina. Foi demonstrada a superioridade do Pantoprazol em relação à ranitidina, bem como taxas de cura comparáveis às do omeprazol após duas e quatro semanas de tratamento. Um estudo aleatorizado de determinação da dose revelou diferenças estatisticamente significativas entre as doses de 20 mg e 40 mg, indicando desta forma que o Pantoprazol à dose diária de 40 mg é a dose eficaz e segura recomendada. Relativamente à úlcera gástrica, foram fornecidos dados de dois ensaios clínicos e de uma meta-análise. Os ensaios demonstraram que o Pantoprazol é superior à ranitidina e comparável ao omeprazol no que respeita à cura da úlcera, enquanto que a meta-análise sugere que uma terapêutica de primeira linha em doentes diagnosticados com úlcera gástrica deve preferencialmente ser realizada com IBP, em vez de antagonistas H2.

Por fim, na síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) e outras patologias hipersecretórias, foram fornecidos dados de dois estudos que compararam a eficácia do Pantoprazol na redução da secreção ácida em 11 doentes com ZES anteriormente tratados com omeprazol e lansoprazol. Ficou demonstrado que o Pantoprazol tem uma eficácia equivalente a outros IBP em termos de potência anti-secretória. Numerosos estudos têm demonstrado que os IBP são eficazes e bem tolerados em doentes com patologias hipersecretórias: por essa razão, os IBP são actualmente os agentes anti-secretores de eleição para o controlo da hipersecreção de ácido gástrico. Em conclusão, com base nos dados fornecidos pelo titular da AIM e nas evidências clínicas existentes, as indicações propostas são consideradas apropriadas. No entanto, o CHMP propôs uma nova redacção para a esofagite de refluxo moderada a grave, tendo em conta a classificação actual da doença de refluxo gastroesofágico. Além disso, a indicação para erradicação de *H. Pylori* foi simplificada.

O CHMP adoptou quatro indicações terapêuticas harmonizadas para os comprimidos gastrorresistentes de 40 mg.

Indicações propostas para Pantoprazol 40 mg i.v.:

Na úlcera do duodeno, úlcera gástrica e esofagite de refluxo moderada a grave, estudos abertos demonstraram que o Pantoprazol 40 mg/d, p.o. tem uma eficácia e segurança comparável à do Pantoprazol 40 mg/d, i.v. na cura de esofagite de refluxo, e que as formulações de Pantoprazol 40 mg p.o. e i.v. são equivalentes na sua capacidade de suprimir a produção de ácido gástrico. O tratamento com Pantoprazol nestes estudos foi bem tolerado e apresentou um coeficiente de benefício-risco favorável. Na síndrome de Zollinger Ellison e outras patologias hipersecretórias, dois estudos demonstraram que o Pantoprazol 80 mg i.v. *bid* durante até 6 dias era eficaz e seguro para o controlo de ácido gástrico. Um outro estudo de doentes com ZES submetidos a terapêutica oral estável com IBP demonstrou que uma alteração para Pantoprazol i.v. em doses de 80 mg até 120 mg a cada 8 a 12 horas proporcionava o controlo da produção de ácido. O CHMP considerou que a eficácia clínica comprovada do Pantoprazol 40 mg p.o. e a equivalência documentada do Pantoprazol 40 mg p.o. ao Pantoprazol 40 mg i.v. justifica a sua utilização no tratamento de esofagite de refluxo moderada a grave, úlcera do duodeno, úlcera gástrica e ZES, bem como de outras patologias hipersecretórias.

O CHMP notou que todas as indicações tinham sido prévia e totalmente justificadas e adoptou três indicações terapêuticas harmonizadas para a formulação intravenosa de 40 mg.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Pantoprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. Notou-se que a ingestão concomitante de alimentos não tinha influência sobre a AUC e a concentração sérica máxima, mas causava o aumento da variabilidade a nível do atraso da absorção. Foram harmonizadas as instruções de que os comprimidos não devem ser mastigados ou esmagados, devendo ser engolidos inteiros, com água, 1 hora antes da refeição.

A segurança do tratamento de longo prazo foi discutida; os dados recolhidos desde o licenciamento original do medicamento são tranquilizadores quanto à segurança de longo prazo.

Em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, o tratamento durante 2 a 4 semanas resulta habitualmente no alívio dos sintomas e, caso não seja suficiente, o alívio dos sintomas é atingido normalmente nas 4 semanas seguintes de tratamento. Depois de conseguido o alívio dos sintomas, a sua reincidência pode ser controlada através de um regime de 20 mg uma vez por dia, em caso de necessidade.

Considerou-se que os doentes sujeitos a um tratamento de longo prazo devem ser mantidos sob vigilância regular, em especial quando o período de tratamento excede 1 ano. No que respeita à utilização em adolescentes e à segurança e eficácia em crianças, o Protium não é recomendado para crianças com idade inferior a 12 anos, dado que as informações sobre a sua segurança e eficácia são limitadas relativamente a este grupo etário.

Em relação ao tratamento em caso de necessidade, os dados demonstram que Pantoprazol a uma dose diária de 20 mg durante 4 semanas é eficaz e seguro no tratamento de DRGE ligeira e sintomas associados, e que uma extensão da duração do tratamento para 8 semanas resultou num aumento das taxas cumulativas de cura. O CHMP concordou que o tratamento em caso de necessidade é uma opção apropriada para a doença de refluxo gastroesofágico sintomática.

Relativamente a populações especiais, o CHMP notou que se encontra disponível informação específica para doentes com insuficiência hepática relacionada com a monitorização de enzimas hepáticas e a interrupção do tratamento em caso de insuficiência hepática grave, tendo concluído que a dose diária de 20 mg de Pantoprazol não deve ser excedida. O ajuste da dose em doentes com insuficiência renal e doentes idosos não é considerado necessário, dado que a principal via de eliminação do Pantoprazol é hepática, sendo a eliminação do Pantoprazol afectada de forma mínima pela disfunção renal, e que o ligeiro aumento da AUC e da C_{max} em doentes idosos, em comparação com voluntários mais jovens, não é considerada clinicamente relevante.

Pantoprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. A recomendação sobre a forma de tomar os comprimidos foi alinhada com a da formulação de 20 mg. A dose, o regime e a duração do tratamento estão de acordo com as práticas clínicas. Os peritos são unânimes na recomendação de uma dosagem de IBP duas vezes por dia para melhorar o alívio dos sintomas em doentes com síndromes esofágicas de DRGE e uma resposta insatisfatória ao tratamento uma vez por dia. As meta-análises e os estudos clínicos controlados fornecidos apoiam a eficácia das associações propostas para a erradicação de *H. Pylori*, apesar de existirem amplas divergências entre Estados-Membros. A claritromicina, o metronidazol, o tinidazol e a amoxicilina são amplamente utilizados na Europa para a erradicação de *H. Pylori*. Porém, a prevalência de resistência da *H. pylori* a antimicrobianos apresenta uma variabilidade regional, pelo que antibióticos alternativos, seleccionados com base nas taxas de resistência locais, poderão melhorar as taxas de erradicação. De forma semelhante, o período de tratamento mais eficaz permanece discutível, dado que as normas orientadoras europeias contradizem os estudos recentes, os quais

podem reflectir taxas de resistência variáveis nas populações estudadas. Actualmente, a terapêutica tripla durante sete dias é ainda considerada como uma duração válida e eficiente em termos de custos do tratamento. O CHMP considerou que a duração ideal do tratamento é uma semana, podendo ser recomendado um segundo ciclo de sete dias em casos específicos. O texto que se refere a “normas orientadoras oficiais locais” foi aceite, dado que permite a inclusão de antibióticos alternativos, sem a apresentação da lista de todas as alternativas utilizadas a nível nacional.

Com base nos dados de ensaios clínicos disponíveis, foram consideradas justificadas as normas orientadoras harmonizadas relativas à dosagem de monoterapia em situações em que uma terapêutica combinada não se revela como opção, bem como a posologia para a síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias. Em linha com a avaliação dos comprimidos gastrorresistentes de 20 mg, o Protium não é recomendado para crianças com idade inferior a 12 anos. O CHMP afirmou igualmente que não deve ser excedida a dose diária de 20 mg de Pantoprazol em doentes com insuficiência hepática grave. O ajuste da dose em doentes com insuficiência renal não é considerado necessário, dado que a principal via de eliminação do Pantoprazol é hepática, sendo a eliminação do Pantoprazol afectada de forma mínima pela disfunção renal.

O Protium não deve ser utilizado em terapêuticas combinadas para a erradicação de *H. pylori* em doentes com insuficiência renal ou insuficiência hepática moderada a grave dado que, actualmente, não existem dados disponíveis sobre a sua eficácia e segurança no âmbito do tratamento combinado destes doentes. No que respeita a doentes idosos e doentes com insuficiência hepática ligeira, não é necessário o ajuste da dose.

Pantoprazol 40 mg i.v.

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. A dose e o regime para as indicações são apropriados, com base nos dados disponíveis sobre o Pantoprazol 40 mg p.o. e na equivalência farmacodinâmica e terapêutica do Pantoprazol 40 mg i.v. Dado que a experiência em crianças é limitada, o Protium i.v. 40 mg pó para solução injectável não é recomendado para doentes com idade inferior a 18 anos até que se encontrem disponíveis mais informações. As recomendações de doses para populações especiais foram inseridas na secção 4.2. Nos doentes com insuficiência hepática, é recomendada uma dose máxima de apenas 20 mg por dia, apesar de a posologia proposta de 40 mg em dias alternados não poder ser apoiada, uma vez que a questão relativa à falta de dados de eficácia não foi resolvida.

Secção 4.3 – Contra-indicações

Relativamente aos comprimidos de Pantoprazol de 20 mg, o CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou um texto harmonizado. Em particular, a interacção entre o atazanavir e outros IBP foi transferida para as secções 4.4 e 4.5. A literatura demonstra a existência desta interacção, que está relacionada com o facto de as alterações do pH gástrico poderem reduzir a biodisponibilidade do atazanavir e outros medicamentos para o VIH cuja absorção seja dependente do pH. No entanto, dado que esta situação pode ser ultrapassada, considera-se inadequada uma contra-indicação. A co-administração de atazanavir e inibidores da bomba de protões não é recomendada e, caso a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de protões seja considerada inevitável, recomenda-se uma apertada monitorização clínica, sendo que doses elevadas de inibidores da bomba de protões devem ser evitadas. Na secção 4.5 afirma-se que a co-administração de atazanavir e outros medicamentos para o VIH cuja absorção seja dependente do pH com inibidores da bomba de protões poderá resultar numa redução substancial da biodisponibilidade destes medicamentos para o VIH, podendo ter impacto sobre a sua eficácia. O CHMP não considerou justificada a contra-indicação de Pantoprazol 20 mg em doentes com insuficiência hepática.

Relativamente à formulação de comprimidos de Pantoprazol de 40 mg, o CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou um texto harmonizado. A dosagem do Pantoprazol poderá ter de ser reduzida em doentes com insuficiência hepática grave, devendo realizar-se uma monitorização regular das enzimas hepáticas durante o tratamento com Pantoprazol. Dado que a eficácia da dose mais baixa (20 mg) de Pantoprazol na terapêutica tripla para a erradicação de *H. pylori* não foi

investigada, a utilização de Protium é contra-indicada e a dose necessária para erradicar esta infecção (40 mg duas vezes por dia) não pode ser administrada a estes doentes. Para reduzir o risco nesta população, a afirmação foi transferida para a secção 4.2. No que se refere à hipersensibilidade e à utilização concomitante com atazanavir, aplicam-se os comentários relativos à dose do comprimido de 20 mg.

Relativamente à formulação i.v. de Pantoprazol 40 mg, o CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou um texto harmonizado, em particular no que se refere à hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. Relativamente à hipersensibilidade e à utilização concomitante com atazanavir, aplicam-se os comentários relativos à dose do comprimido de 20 mg.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para esta secção. A afirmação sobre um possível aumento de infecções gastrointestinais é apoiada por um estudo de controlo de casos que comparou 6414 doentes com um episódio de gastroenterite (GE) com um grupo de controlo saudável de 50 000 pessoas, tendo demonstrado que a utilização de IBP se encontra associada a um risco aumentado de GE bacteriana, independentemente da duração do tratamento. A duplicação da dose de IBP aumentou ainda mais o risco de GE, sendo as bactérias *Campylobacter* e *Salmonella* as mais frequentemente responsáveis pelos episódios. O CHMP notou ainda que a literatura publicada sobre a utilização concomitante de IBP e clopidogrel sugere que o clopidogrel poderá ser menos eficaz em doentes a receber IBP, tendo solicitado ao titular da AIM que discutisse esta potencial interacção. O titular da AIM discutiu a utilização concomitante de IBP e clopidogrel, tendo notado uma tendência no sentido de uma potencial interacção clínica entre IBP e clopidogrel. No entanto, os estudos epidemiológicos foram considerados contraditórios e heterogéneos, não tendo os estudos farmacodinâmicos/farmacocinéticos demonstrado qualquer impacto sobre o efeito antiplaquetário do clopidogrel, mais especificamente sobre o Pantoprazol, o que é tranquilizador. O CHMP solicitou a intervenção do subgrupo cardiovascular do Grupo de Trabalho “Eficácia” (EWP-CVS) sobre esta questão. O EWP-CVS concluiu que não existem evidências que apoiem uma interacção entre o Pantoprazol e o clopidogrel. Por conseguinte, o CHMP decidiu que uma afirmação relativa a esta interacção não era necessária. Em conclusão, o CHMP adoptou um texto harmonizado para a secção 4.4.

Particularmente em relação aos comprimidos de 20 mg, foi incluída uma afirmação que recomenda que os doentes sujeitos a tratamentos durante períodos longos sejam vigiados com regularidade, em especial quando o período de tratamento exceda 1 ano. Foram adicionadas advertências relacionadas com a prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por AINE. Especificamente em relação aos comprimidos de 40 mg, foi incluída informação sobre doentes com síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias, tendo sido retirada a afirmação “O diagnóstico de esofagite de refluxo deve ser confirmado por endoscopia”, dado que deixou de ser prática clínica. Foram adicionadas advertências relacionadas com o tratamento de longo prazo e a prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por AINE, tendo sido mantida a afirmação sobre doentes com insuficiência hepática.

Secção 4.5 – Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. Em particular, adoptou-se uma descrição da via metabólica que reflecte adequadamente o que se conhece sobre o metabolismo do Pantoprazol e um texto sobre interacções com antibióticos. A menção específica ao levonorgestrel e ao etinilestradiol é justificada, dado que não é possível fazer uma extrapolação geral para a totalidade do grupo dos contraceptivos orais. A inclusão de substâncias relativamente às quais se conhece o envolvimento de CYP 3A4 ou CYP 2C19 (tais como carbamazepina, diazepam, glibenclamida e nifedipina) é justificada. A inclusão das substâncias diclofenac, naproxeno e piroxicam é justificada, dada a co-prescrição recomendada em conformidade com a indicação de prevenção de úlceras relacionadas com AINE, sendo estas mencionadas separadamente. A inclusão separada de cafeína e etanol é justificada pela sua utilização generalizada.

Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Protium. Apesar de um estudo multicêntrico indicar que a utilização de IBP durante o primeiro trimestre de gravidez não está associado a um aumento do risco teratogénico, a experiência clínica durante a gravidez é limitada. Por conseguinte, o Pantoprazol apenas deve ser utilizado quando o benefício ultrapasse o risco potencial. O mesmo se aplica durante o período de aleitamento. Para além de uma única notificação que indicou um impacto ligeiro sobre o lactente, não existe experiência clínica adicional. A secção 4.6 refere agora que *“a decisão de continuar/interromper o aleitamento ou continuar/ interromper a terapia com Protium deve ser tomada tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapia com Protium para a mulher”*.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Protium. Dado que o titular da AIM apresentou um estudo efectuado com o objectivo de proporcionar informações sobre os efeitos do Pantoprazol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, a secção 4.7 refere agora que *“podem ocorrer reacções adversas ao medicamento tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4.8). Caso sejam afectados, os doentes não devem conduzir nem operar máquinas”*.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Protium. Foi clarificado o texto geral sobre a classificação de frequências, bem como as reacções adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização, tendo-se revisto a frequência de vários eventos. Em particular, foi adicionada ginecomastia à lista de efeitos indesejáveis. O método e a abordagem estatística, em conjunto com os dados fornecidos, foram analisados, tendo o CHMP considerado que a frequência estimada é apropriada.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. Em particular, não se prevêem riscos específicos no que respeita à sobredosagem, tendo o titular da AIM citado vários estudos que demonstram que doses de 120 mg/d, p.o. e mesmo até 320 mg/d, p.o. durante anos, em doentes específicos, bem como doses de 240 mg i.v. foram bem toleradas.

Secção 5 – Propriedades farmacológicas

O CHMP adoptou um texto harmonizado para todas as secções incluídas na Secção 5. Em particular, o texto sobre a farmacocinética geral, a biodisponibilidade, as características em doentes/grupos especiais de indivíduos e as características em doentes/grupos especiais de indivíduos e em crianças foi harmonizado. Na secção 6.6, relativa à formulação i.v., foi adoptado um texto com informações detalhadas sobre a reconstituição da solução e sobre as precauções especiais.

Harmonização do CMC

O titular da AIM submeteu o módulo 2.3 relativo a Pantoprazol comprimidos gastrorresistentes de 20 e 40 mg, com data de Março de 2009 e relativo ao Pantoprazol pó para solução injectável, com data de Dezembro de 2008, assim como o módulo 3 relativo a Pantoprazol comprimidos gastrorresistentes de 20 e 40 mg e Pantoprazol pó para solução injectável, com data de Abril de 2009. O dossiê do fármaco foi harmonizado e o CHMP tomou conhecimento da monografia da Ph. Eur. O CHMP considerou

aceitável a informação geral sobre o medicamento. Em geral, a elucidação da estrutura, o teste dos lotes, as especificações e os testes de estabilidade foram considerados aceitáveis. Da mesma forma, o dossiê do fármaco (comprimidos gastrorresistentes) foi harmonizado. A caracterização do comprimido, a conformidade dos excipientes com os requisitos da Ph. Eur, as especificações de dissolução, os testes dos corantes, de tensão e impurezas, os certificados de análise das substâncias de referência e as embalagens e recipientes são considerados geralmente aceitáveis. Por fim, o dossiê do fármaco (pó para solução injectável) foi harmonizado. O desenvolvimento farmacêutico, a descrição dos fabricantes e respectivas actividades, as embalagens e recipientes, os excipientes utilizados, as especificações de libertação, o limite inferior das especificações de ensaio para a validade do medicamento, a inclusão de substâncias relacionadas, o teste de pureza máxima, os padrões de referência do fármaco e substâncias relacionadas, bem como a estabilidade do medicamento são considerados em geral aceitáveis.

Relativamente ao Módulo 1, as autorizações de fabrico actuais submetidas para todos os fabricantes dos medicamentos nos Estados-Membros da UE e os certificados do cumprimento das BPF, das inspecções da UE, relativas aos fabricantes dos medicamentos de países não pertencentes à UE, em conjunto com a declaração do PQ do fabricante para a introdução do medicamento no mercado na UE foram consideradas aceitáveis. Em conclusão, a informação fornecida foi em geral adequada; no entanto, foram identificadas algumas questões menores que permanecem pendentes. O CHMP considera que o compromisso de abordar estas questões é insuficiente. Para reduzir a carga administrativa, propõe-se um prazo comum de 1 ano após a emissão da decisão da CE para a entrega de todos os documentos de resposta, num único pacote de dados (ver Anexo IV).

Para concluir, o procedimento de harmonização conduziu à adopção pelo CHMP de um conjunto harmonizado de Informações sobre o Medicamento para as três formulações de Protium incluídas no seu âmbito, e o CHMP considerou que o perfil de benefício/risco do Protium e nomes associados é favorável.

Resumindo, o CHMP adoptou os seguintes conjuntos de indicações para Protium e nomes associados:

comprimidos gastrorresistentes de 20 mg

- Doença de refluxo gastroesofágico sintomática
- Gestão de longo prazo e prevenção de recaída de esofagite de refluxo
- Prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos (AINE) em doentes em risco com necessidade de tratamento contínuo com AINE (ver secção 4.4)

comprimidos gastrorresistentes de 40 mg

- Esofagite de refluxo
- Erradicação de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em associação com terapêutica antibiótica adequada em doentes com úlceras associadas a *H. pylori*
- Úlcera gástrica e do duodeno
- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias

Pó para solução intravenosa injectável (i.v.) 40 mg

- Esofagite de refluxo
- Úlcera gástrica e do duodeno
- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que,

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

O CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Protium e nomes associados (ver Anexo I). As condições recomendadas da Autorização de Introdução no Mercado são estabelecidas no Anexo IV.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: Este RCM, Rotulagem e Folheto Informativo é a versão válida à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão as Autoridades Competentes dos Estados Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar a informação do produto se necessário. Portanto, este RCM Rotulagem e Folheto Informativo podem não representar necessariamente o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg Comprimidos gastrorresistentes
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 20 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

Excipientes:

Cada comprimido gastrorresistente contém 1,06 microgramas de óleo de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimido revestido por película amarelo oval biconvexo, com “P20” impresso a tinta castanha numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Tratamento da doença de refluxo gastroesofágico e dos sintomas associados.

Tratamento de manutenção e prevenção das recidivas da esofagite de refluxo.

Adultos

Prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos (AINES), em doentes em risco com necessidade de tratamento contínuo com anti-inflamatórios não esteróides (ver secção 4.4)

4.2 Posologia e modo de Administração

Os comprimidos gastrorresistentes não devem ser mastigados ou partidos, devendo ser engolidos inteiros uma hora antes da refeição com água.

Dose recomendada:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Tratamento da doença de refluxo gastroesofágico e sintomas associados

A dose oral recomendada é de um comprimido gastrorresistente de Protium 20 mg por dia. O alívio dos sintomas é geralmente conseguido dentro de 2-4 semanas. Se não for suficiente, o alívio dos sintomas é geralmente alcançado num período de tratamento adicional de 4 semanas. Quando o alívio dos sintomas for alcançado, sintomas recorrentes podem ser controlados usando, quando necessário, um regime “on-demand” de 20 mg uma vez por dia. A mudança para uma terapêutica contínua, pode ser considerada, nos casos em que um controlo satisfatório dos sintomas com o tratamento em “on-demand” não é conseguido.

Tratamento de manutenção e prevenção das recidivas da esofagite de refluxo

No tratamento de manutenção, é recomendada a dose de manutenção de um comprimido revestido gastroresistente de Protium 20 mg por dia, aumentando para 40 mg de pantoprazol por dia, se houver recidiva. Para esta situação, está disponível Pantoprazol 40 mg. Após o restabelecimento da recidiva, a dosagem pode ser reduzida novamente para 20 mg de pantoprazol.

Adultos

Prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos (AINEs), em doentes em risco com necessidade de tratamento contínuo com anti-inflamatórios não esteróides.

A dose oral recomendada é um comprimido gastroresistente de Pantoprazol 20 mg por dia.

Populações especiais

Crianças com idade inferior a 12 anos

O Protium não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos devido à limitação de dados existentes sobre segurança e eficácia neste grupo.

Disfunção hepática

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

Disfunção renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com disfunção renal.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes idosos.

4.3 Contra-indicações

O Protium não deve ser administrado em casos de hipersensibilidade conhecida, à substância activa, benzimidazoles substituídos, óleo de soja ou a qualquer dos outros excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática grave, os enzimas hepáticos devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Pantoprazol, particularmente na terapêutica de manutenção. No caso de aumento dos níveis dos enzimas hepáticos, o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.2)

Co-administração com AINEs

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

Na presença de sintomas de alarme

Na presença de qualquer sintoma de alarme (ex: significativa perda de peso involuntária, vômito recorrente, disfagia, hematemesa, anemia ou melena) e quando se suspeitar ou existir úlcera gástrica, deve excluir-se a malignidade, uma vez que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

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

Co-administração com atazanavir

A co-administração de atazanavir com inibidores de bombas de prótons não é recomendada (ver secção 4.5). Se a co-administração de atazanavir com inibidores da bomba de prótons for inevitável, recomenda-se uma rigorosa monitorização clínica (e.x. carga viral) em combinação com o aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir. Não deve ser excedida a dose de pantoprazol de 20 mg por dia.

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 factores de risco para absorção de vitamina B12 reduzida em tratamentos prolongados e ainda, caso se observem os respectivos 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

Pantoprazol, tal como todos os inibidores da bomba de prótons (IBPs), pode originar um aumento da contagem de bactérias normalmente presentes no tracto gastrointestinal superior. O tratamento com Protium pode conduzir a um risco ligeiramente acrescido de infeções gastrointestinais causadas por bactérias, tais como *Salmonella* e *Campylobacter*.

Óleo de Soja

Este medicamento contém óleo de soja. Se o doente for alérgico a amendoim ou soja, não deve tomar este medicamento (ver secção 4.3)

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeito do pantoprazol na absorção de outros fármacos

Devido à acentuada e prolongada inibição da secreção da acidez gástrica, o pantoprazol pode reduzir a absorção de substâncias activas cuja biodisponibilidade depende do pH gástrico, por exemplo, determinados antifúngicos do grupo dos azóis como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol e outros fármacos, como o erlotinib.

Fármacos para o VIH (atazanavir)

A co-administração de atazanavir, e outros fármacos para o VIH cuja absorção depende do pH, com inibidores da bomba de prótons, pode resultar numa redução substancial da biodisponibilidade dos referidos fármacos para o VIH podendo influenciar a eficácia destes fármacos. Consequentemente, não é recomendada a co-administração de inibidores da bomba de prótons com atazanavir (ver secção 4.4).

Anticoagulantes cumarínicos (fenprocoumon ou varfarina)

Apesar de não ter sido observada qualquer interacção durante a administração concomitante de fenprocoumon ou varfarina em estudos clínicos farmacocinéticos, foram notificados alguns casos isolados de alterações no INR (International Normalized Ratio) durante o tratamento concomitante no período pós-comercialização. Consequentemente, em doentes tratados com anticoagulantes cumarínicos (por exemplo, fenprocoumon ou varfarina), é recomendada a monitorização do tempo de protrombina/INR após o início, no final ou durante a utilização irregular de pantoprazol.

Outros estudos de interacção

Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450. A principal via metabólica é a dimetilação pelo CYP2C19 e as outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4. Não se observaram interacções clínicas significativas em estudos de interacção com substâncias metabolizadas pelo mesmo sistema enzimático, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina, e contraceptivos orais que contêm levonorgestrel e etinil estradiol.

Resultados de vários estudos de interacção demonstraram que o pantoprazol não altera o metabolismo de substâncias activas 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 P-glicoproteína, da digoxina.

Não ocorreram interacções com a administração concomitante de antiácidos.

Efectuaram-se estudos de interacção administrando pantoprazol concomitantemente com os seguintes antibióticos: claritromicina, metronidazol, amoxicilina. Não se demonstraram interacções clinicamente relevantes.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação adequada ao uso de Pantoprazol em mulheres grávidas. Nos estudos de reprodução realizados em animais, observaram-se sinais de toxicidade reprodutiva. (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para o ser humano. Pantoprazol 40 mg não deve ser utilizado durante a gravidez, excepto se for claramente necessário.

Aleitamento

Estudos em animais demonstraram que pantoprazol é excretado no leite materno. Foi notificada a excreção no leite materno humano. Consequentemente, a decisão sobre a continuação / suspensão de aleitamento ou a continuação/suspensão de tratamento com Pantoprazol 40 mg deve ser realizada tendo em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício do tratamento com Pantoprazol. para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Na tabela abaixo estão descritos os efeitos indesejáveis notificados com pantoprazol, classificados 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 reacções adversas notificadas no período pós-comercialização, não é possível aplicar a frequência da reacção adversa e, deste modo, estas são classificadas como “desconhecido.”

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Efeitos indesejáveis com pantoprazol em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Frequência Classe de sistemas de órgãos	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopénia, trombocitopénia	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (incluindo reacções anafilácticas e choque anafiláctico)		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiperlipidemias e aumento dos lípidos (triglicéridos, colesterol); Oscilações do peso		Hiponatremia
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			
Afecções oculares		Perturbações da visão / visão turva		
Doenças gastrointestinais	Diarreia; Náuseas / vômitos; Distensão e edema abdominal; Obstipação; Secura da boca; Dor e desconforto abdominal			
Afecções hepatobiliares	Aumento dos enzimas hepáticos (transaminases, γ -GT)	Aumento da bilirrubina		Lesões hepatocelulares; Icterícia; Falência hepatocelular
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Erupção / exantema / erupção cutânea; Prurido	Urticária; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotossensibilidade

Frequência				
Classe de sistemas de órgãos	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia; Mialgia		
Doenças renais e urinárias				Nefrite intersticial
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		

4.9 Sobredosagem

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

A exposição sistémica da administração i.v. de doses até 240 mg, durante 2 minutos, foi bem tolerada. Como pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é prontamente dialisável.

Em caso de 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: Inibidores da bomba de prótons, código ATC: A02BC02

Mecanismo de acção

O pantoprazol é um benzimidazol substituído que inibe a secreção de ácido clorídrico no estômago por acção específica sobre as bombas de prótons das células parietais.

No ambiente ácido das células parietais, o pantoprazol é convertido na sua forma activa, que inibe o enzima H^+/K^+ -ATPase, ou seja, a etapa final da produção de ácido clorídrico no estômago. A inibição é dependente da dose e afecta 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 receptores H_2 , o tratamento com pantoprazol origina uma redução da acidez no estômago e, conseqüentemente, um aumento da gastrina proporcional à redução da acidez. O aumento da gastrina é reversível. Como o pantoprazol se liga ao enzima distal relativamente ao nível dos receptores celulares, a substância inibe 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.

Os valores de gastrina em jejum aumentam por acção 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, ocorre um aumento exagerado apenas em casos isolados. 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 carcinoides 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 tiróide.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O pantoprazol é rapidamente absorvido e a máxima concentração plasmática é atingida logo após a administração oral de uma única dose de 20 mg. Em média, após cerca de 2,0-2,5 h p.a., as concentrações séricas máximas de aproximadamente 1- 1.5 µg/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.

Eliminação

A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A principal via metabólica é a dimetilação pelo CYP2C19 com subsequente conjugação do sulfato. Outra via metabólica inclui a oxidação pelo CYP3A4. A semi-vida 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 semi-vida de eliminação não está directamente relacionada com a maior duração de acção (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 o sulfato. A semi-vida do principal metabolito (cerca de 1,5 h) não é muito superior à observada para o pantoprazol.

Características em doentes/grupos especiais de indivíduos

Aproximadamente 3% da população europeia não apresenta a enzima CYP2C19 funcional, denominando-se metabolizadores fracos. Nos referidos indivíduos, o metabolismo do pantoprazol é provavelmente catalizado 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.

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 semi-vida do pantoprazol é curta. Apenas pequenas quantidades de pantoprazol são dialisadas. Embora se verifique um aumento moderado (2-3 h) na semi-vida do principal metabolito, a excreção mantém-se rápida, não se registando acumulação de produto.

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

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

Crianças

Após a administração de doses únicas de 20 mg e 40 mg a crianças com idade entre 5-16 anos, AUC e a C_{max} estavam de acordo com os valores correspondentes em adultos.

Após a administração i.v. de doses i.v. únicas de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazol a crianças com idade entre 2- 16 anos, 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 no adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base nos estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose múltipla e genotoxicidade, os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer riscos especiais para o Humano.

Os estudos de carcinogenicidade, com a duração de 2 anos, no rato, permitiram detectar neoplasmas neuroendocrinos. Adicionalmente, foi possível detectar no pré-estômago do rato, papilomas das células pavimentosas. Foi cuidadosamente investigado o mecanismo através do qual os benzimidazóis substituídos originam a formação de carcinóides gástricos, tendo-se concluído que existe uma reacção secundária aos elevados níveis sérios 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 tiróide. 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 tiróide.

Nos estudos de reprodução em animais, foram observados sinais de fetotoxicidade ligeira com a dose de 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:

Carbonato de sódio, anidro

Manitol (E421)

Crospovidona

Povidona K90

Estearato de cálcio

Revestimento:

Hipromelose
Povidona K25
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Propilenoglicol
Copolímero do ácido metacrílico - etilacrilato (1:1)
Polisorbato 80
Laurilsulfato de sódio
Citrato de trietilo

Tinta de impressão

Goma-laca
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Lecitina de soja
Dióxido de titânio (E 171)
Anti-espuma DC 1510 (emulsão de dimeticone)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE com tampa de rosca de LDPE.

7	comprimidos gastrorresistentes
10	comprimidos gastrorresistentes
14	comprimidos gastrorresistentes
15	comprimidos gastrorresistentes
24	comprimidos gastrorresistentes
28	comprimidos gastrorresistentes
30	comprimidos gastrorresistentes
48	comprimidos gastrorresistentes
49	comprimidos gastrorresistentes
56	comprimidos gastrorresistentes
60	comprimidos gastrorresistentes
84	comprimidos gastrorresistentes
90	comprimidos gastrorresistentes
98	comprimidos gastrorresistentes
98 (2X49)	comprimidos gastrorresistentes
100	comprimidos gastrorresistentes
112	comprimidos gastrorresistentes
168	comprimidos gastrorresistentes

Embalagens hospitalares com	50	comprimidos gastrorresistentes
	56	comprimidos gastrorresistentes
	84	comprimidos gastrorresistentes
	90	comprimidos gastrorresistentes
	112	comprimidos gastrorresistentes
	140	comprimidos gastrorresistentes
	140 (10X14) (5x28)	comprimidos gastrorresistentes
	150 (10x15)	comprimidos gastrorresistentes
	280 (20x14), (10x28)	comprimidos gastrorresistentes
	500	comprimidos gastrorresistentes
700 (5x140)	comprimidos gastrorresistentes	

Blister (blister de Alu/Alu) sem reforço de cartão

Blister (blister de Alu/Alu) com reforço de cartão (acondicionado em bolsa para blister).

7	comprimidos gastrorresistentes
10	comprimidos gastrorresistentes
14	comprimidos gastrorresistentes
15	comprimidos gastrorresistentes
28	comprimidos gastrorresistentes
30	comprimidos gastrorresistentes
49	comprimidos gastrorresistentes
56	comprimidos gastrorresistentes
60	comprimidos gastrorresistentes
84	comprimidos gastrorresistentes
90	comprimidos gastrorresistentes
98	comprimidos gastrorresistentes
98 (2X49)	comprimidos gastrorresistentes
100	comprimidos gastrorresistentes
112	comprimidos gastrorresistentes
168	comprimidos gastrorresistentes

Embalagens hospitalares com	50	comprimidos gastrorresistentes
	56	comprimidos gastrorresistentes
	84	comprimidos gastrorresistentes
	90	comprimidos gastrorresistentes
	112	comprimidos gastrorresistentes
	140	comprimidos gastrorresistentes
	140 (10X14) (5x28)	comprimidos gastrorresistentes
	150 (10x15)	comprimidos gastrorresistentes
	280 (20x14), (10x28)	comprimidos gastrorresistentes
	500	comprimidos gastrorresistentes
700 (5x140)	comprimidos gastrorresistentes	

Podem não estar comercializadas todas as dimensões de embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}

<telefone>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO DE REGISTO

[A ser completado a nível nacional]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

{DD/MM/AAAA}

[A ser completado a nível nacional]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado a nível nacional]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados 40 mg, Comprimidos gastrorresistentes
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 40 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

Excipientes:

Cada comprimido gastrorresistente contém 1,06 micrograma de óleo de soja

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente

Comprimido revestido por película, biconvexo, oval, amarelo com impressão "P 40" em tinta castanha numa face

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
- Esofagite de refluxo

Adultos

- Erradicação de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), em associação com terapêutica antibiótica adequada em doentes com úlceras associadas ao *H. pylori*
- Úlcera duodenal e gástrica
- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia recomendada:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Esofagite de Refluxo

Um comprimido gastrorresistente por dia. Em casos particulares a dose pode ser duplicada (aumenta para dois comprimidos gastrorresistentes de Protium 40 mg por dia), especialmente quando não há resposta a outro tratamento. É necessário um período de 4 semanas para o tratamento da eventual esofagite de refluxo. Se não for suficiente, o restabelecimento é geralmente alcançada num período adicional de 4 semanas.

Adultos

Erradicação de *H. pylori* em associação com dois antibióticos adequados

Nos doentes *Helicobacter pylori* positivo com úlceras gástricas e duodenais, a erradicação da bactéria deve ser obtida, através de uma terapêutica de associação. Devem ser consideradas as orientações oficiais locais (ex. recomendações nacionais) relativamente à resistência bacteriana e à utilização e prescrição adequada de agentes antibacterianos. Dependendo do tipo de resistência, podem ser

aconselháveis as seguintes associações para a erradicação de *H. pylori*:

- a) um comprimido gastroresistente de Protium 40 mg, duas vezes por dia
+ 1000 mg de amoxicilina, duas vezes por dia
+ 500 mg de claritromicina, duas vezes por dia
- b) um comprimido gastroresistente de Protium 40 mg, duas vezes por dia
+ 400-500 mg de metronidazol (ou 500 mg tinidazol), duas vezes por dia
+ 250-500 mg de claritromicina, duas vezes por dia
- c) um comprimido gastroresistente de Protium 40 mg, duas vezes por dia
+ 1000 mg de amoxicilina, duas vezes por dia
+ 400-500 mg de metronidazol (ou 500 mg de tinidazol), duas vezes por dia

Na terapêutica de combinação para a erradicação da infecção por *H. pylori*, o segundo comprimido Protium 40 mg deve ser tomado uma hora antes da refeição da noite. A terapêutica de combinação tem, geralmente, a duração de 7 dias e pode ser prolongada por mais 7 dias, numa duração total de até duas semanas. Se, para garantir o tratamento das úlceras, for indicado tratamento subsequente com pantoprazol, a recomendação da dose para a úlcera gástrica e duodenal deve ser considerada.

Em caso de não se optar por uma terapêutica de associação, por exemplo, se o doente apresentar testes negativos para *Helicobacter pylori*, recomenda-se a seguinte posologia para a monoterapia com Protium 40 mg:

Tratamento de úlcera gástrica

Um comprimido de Protium antoc 40 mg por dia. Em casos particulares a dose pode ser duplicada (aumenta para dois comprimidos gastroresistentes de Pantoprazol 40 mg por dia), especialmente quando não há resposta a outro tratamento. É habitualmente necessário um período de 4 semanas para o tratamento da úlcera gástrica. Se não for suficiente, a cura é geralmente alcançada num período adicional de 4 semanas.

Tratamento de úlcera duodenal

Um comprimido de Protium 40 mg por dia. Em casos particulares a dose pode ser duplicada (aumenta para dois comprimidos de Protium 40 mg por dia), especialmente quando não há resposta a outro tratamento. Geralmente, é necessário um período de tratamento de 2 semanas para a cura da úlcera duodenal. Se não for suficiente, a cura é geralmente alcançada, na maioria dos casos, num período adicional de 2 semanas.

Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica

No tratamento prolongado de Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica, os doentes devem iniciar o tratamento com uma dose diária de 80 mg (2 comprimidos gastroresistentes de Protium 40 mg). Posteriormente, a dose pode ser aumentada ou diminuída, conforme necessário, usando medições da secreção ácida gástrica como orientação. Doses superiores a 80 mg por dia devem ser divididas e administradas duas vezes por dia. O aumento temporário da dose acima de 160 mg de pantoprazol é possível, mas não deve ser aplicado para além do tempo necessário para o adequado controlo da acidez.

A duração do tratamento de Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica não está limitada e deve ser adaptada de acordo com as necessidades clínicas.

Populações especiais

Crianças com idade inferior a 12 anos

O Protium não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos devido à limitação de informação de segurança e eficácia existente neste grupo de idades.

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática grave não se deve exceder a dose diária de 20 mg de pantoprazol (1 comprimido gastrorresistente de 20 mg de pantoprazol). Protium não deve ser utilizado no tratamento de combinação para a erradicação da *H. pylori* em doentes com disfunção hepática moderada a grave, uma vez não existirem actualmente dados de eficácia e segurança disponíveis para o tratamento de combinação nestes doentes. (ver secção 4.4.)

Disfunção renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com a função renal comprometida. Protium não deve ser utilizado no tratamento de combinação para erradicação da *H. pylori* em doentes com a função renal comprometida, uma vez não existirem dados de eficácia e segurança disponíveis para tratamento de combinação nestes doentes. (ver secção 4.4.)

Idosos

Não é necessário efectuar ajuste de dose em doentes idosos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa, benzimidazóis substituídos, óleo de soja ou a qualquer dos outros excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática grave, os enzimas hepáticos devem ser controlados regularmente durante o tratamento com pantoprazol, particularmente na terapêutica de manutenção. No caso de aumento dos níveis dos enzimas hepáticos, o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.2)

Terapêutica combinada

No caso da terapêutica de associação, devem ser consultados os resumos das características dos medicamentos dos respectivos fármacos.

Na presença de sintomas de alarme

Na presença de sintomas de alarme (ex: significativa perda de peso involuntária, vômito recorrente, disfagia, hematemesa, anemia ou melena) e quando se suspeitar ou existir úlcera gástrica, deve excluir-se a malignidade, uma vez que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

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

Co-administração com Atazanavir

A co-administração de atazanavir com inibidores de bombas de prótons não é recomendada (ver secção 4.5). Se a co-administração de atazanavir com inibidores da bomba de prótons for inevitável, recomenda-se uma rigorosa monitorização clínica (e.x. carga viral) em combinação com o aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir. Não deve ser excedida a dose de pantoprazol de 20 mg por dia.

Influência na absorção de Vitamina B12

Para doentes com Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica, que requerem tratamento de manutenção, pantoprazol, como todos os medicamentos bloqueadores 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 factores de risco para absorção de vitamina B12 reduzida em tratamentos prolongados e ainda, caso se observem os respectivos sintomas clínicos.

Tratamento de manutenção

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

Infecções gastrointestinais causadas por bactérias

Pantoprazol, tal como todos os inibidores da bomba de protões (IPPs), pode originar um aumento da contagem de bactérias normalmente presentes no tracto gastrointestinal superior. O tratamento com Protium 40 mg pode conduzir a um risco ligeiramente acrescido de infecções gastrointestinais causadas por bactérias, tais como *Salmonella* e *Campylobacter*

Óleo de soja

Este medicamento contém óleo de soja. Se o doente for alérgico a amendoim ou soja, não deve tomar este medicamento (ver secção 4.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeito do pantoprazol na absorção de outros fármacos

Devido à acentuada e prolongada inibição da secreção da acidez gástrica, o pantoprazol pode reduzir a absorção de substâncias activas cuja biodisponibilidade depende do pH gástrico, por exemplo, determinados antifúngicos do grupo dos azóis como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol e outros fármacos, como o erlotinib.

Fármacos para o VIH (atazanavir)

A co-administração de atazanavir, e outros fármacos para o VIH cuja absorção depende do pH, com inibidores da bomba de protões, pode resultar numa redução substancial da biodisponibilidade dos referidos fármacos para o VIH podendo influenciar a eficácia destes fármacos. Consequentemente, não é recomendada a co-administração de inibidores da bomba de protões com atazanavir (ver secção 4.4).

Anticoagulantes cumarínicos (fenprocoumon ou varfarina)

Apesar de não ter sido observada qualquer interacção durante a administração concomitante de fenprocoumon ou varfarina em estudos clínicos farmacocinéticos, foram notificados alguns casos isolados de alterações no INR (*International Normalized Ratio*) durante o tratamento concomitante no período pós-comercialização. Consequentemente, em doentes tratados com anticoagulantes cumarínicos (por exemplo, fenprocoumon ou varfarina), é recomendada monitorização do tempo de protrombina/INR após o início, no final ou durante a utilização irregular de pantoprazol.

Outros estudos de interacção

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

Não se observaram interacções clínicas significativas em estudos de interacção com substâncias metabolizadas pelo mesmo sistema enzimático, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina, e contraceptivos orais que contêm levonorgestrel e etinil estradiol.

Resultados de vários estudos de interacção demonstraram que o pantoprazol não altera o metabolismo de substâncias activas 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 p-glicoproteína, da digoxina.

Não ocorreram interacções com a administração concomitante de antiácidos.

Efectuaram-se estudos de interacção administrando pantoprazol concomitantemente com os seguintes antibióticos: claritromicina, metronidazol, amoxicilina. Não se demonstraram interacções clinicamente relevantes.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação adequada ao uso de Pantoprazol em mulheres grávidas. Nos estudos de reprodução realizados em animais, observaram-se sinais de toxicidade reprodutiva. (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para o ser humano. Protium 40 mg não deve ser utilizado durante a gravidez, excepto se for claramente necessário.

Aleitamento

Estudos em animais demonstraram que pantoprazol é excretado no leite materno. Foi notificada a excreção no leite materno humano. Consequentemente, a decisão sobre a continuação / suspensão de aleitamento ou a continuação/suspensão de tratamento com Protium 40 mg deve ser realizada tendo em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício do tratamento com Protium para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Na tabela abaixo estão descritos os efeitos indesejáveis notificados com pantoprazol, classificados 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 reacções adversas notificadas no período pós-comercialização, não é possível aplicar a frequência da reacção adversa e, deste modo, estas são classificadas como “desconhecido.”

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Efeitos indesejáveis com pantoprazol em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Frequência				
Classe de sistemas de órgãos	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia, trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (incluindo reacções anafilácticas e choque anafiláctico)		
Doenças do metabolismo e da		Hiperlipidemias e aumento dos		Hiponatremia

Frequência				
Classe de sistemas de órgãos	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
nutrição		lípidos (triglicéridos, colesterol); Oscilações do peso		
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			
Afecções oculares		Perturbações da visão / visão turva		
Doenças gastrointestinais	Diarreia; Náuseas / vômitos; Distensão e edema abdominal; Obstipação; Secura da boca; Dor e desconforto abdominal			
Afecções hepatobiliares	Aumento dos enzimas hepáticos (transaminases, γ -GT)	Aumento da bilirrubina		Lesões hepatocelulares; Icterícia; Falência hepatocelular
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Erupção / exantema / erupção cutânea; Prurido	Urticária; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotossensibilidade
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia; Mialgia		
Doenças renais e urinárias				Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Ginecomastia		
Perturbações gerais e alterações no local de	Astenia, fadiga e mal-estar geral	Aumento da temperatura corporal; Edema		

Frequência				
Classe de sistemas de órgãos	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
administração		periférico		

4.9 Sobredosagem

Desconhecem-se os sintomas da sobredosagem no Homem.

A exposição sistémica da administração i.v. de doses até 240 mg, durante 2 minutos, foi bem tolerada. Como pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é prontamente dialisável.

Em caso de 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: Inibidores da bomba de protões; código ATC: A02BC02

Mecanismo de acção

O pantoprazol é um benzimidazol substituído que inibe a secreção de ácido clorídrico no estômago por acção específica sobre as bombas de protões das células parietais.

No ambiente ácido das células parietais, o pantoprazol é convertido na sua forma activa, que inibe o enzima gástrico H^+/K^+ -ATPase, ou seja, a etapa final da produção de ácido clorídrico no estômago. A inibição é dependente da dose e afecta a secreção ácida tanto basal como estimulada. Tal como acontece com outros inibidores da bomba de protões e com inibidores dos receptores H_2 , o tratamento com pantoprazol origina uma redução da acidez no estômago e, conseqüentemente, um aumento da gastrina proporcional à redução da acidez. O aumento da gastrina é reversível. Como o pantoprazol se liga ao enzima distal relativamente ao nível dos receptores, a substância inibe sobre 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.

Os valores de gastrina em jejum aumentam por acção 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, ocorre um aumento exagerado apenas em casos isolados. Como resultado, é observado um aumento ligeiro a moderado do 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 carcinoides gástricos, como encontrados em experiências realizadas em animais (ver secção 5.3), não foi observada no homem.

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 tiróide..

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O pantoprazol é rapidamente absorvido e a máxima concentração plasmática é atingida logo após a administração oral única de uma dose de 40 mg. Em média, após cerca de 2,5 h p.a. as concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 2 - 3 µg/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 cerca de 77%. A ingestão concomitante de alimentos não tem qualquer influência nem nos valores de AUC, nem nas concentrações séricas máximas, não afectando a biodisponibilidade. A ingestão concomitante de alimentos apenas origina 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.

Eliminação

A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A principal via metabólica é a dimetilação pelo CYP2C19 com subsequente conjugação do sulfato. Outra via metabólica inclui a oxidação pelo CYP3A4. A semi-vida 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 semi-vida de eliminação não está directamente relacionada com a maior duração de acção (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 o sulfato. A semi-vida do principal metabolito (cerca de 1,5 h) não é muito superior à observada para o pantoprazol.

Características em doentes/grupos especiais de indivíduos

Aproximadamente 3% da população europeia não apresenta a enzima CYP2C19 funcional, denominando-se metabolizadores fracos. Nos referidos indivíduos, o metabolismo do pantoprazol é provavelmente catalizado 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.

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 semi-vida do pantoprazol é curta. Apenas pequenas quantidades de pantoprazol são dialisadas. Embora se verifique um aumento moderado (2-3 h) na semi-vida do principal metabolito, a excreção mantém-se rápida, não se registando acumulação de produto.

Embora para os doentes com cirrose hepática (classes A e B segundo Child) os valores da semi-vida aumentem para 7 e 9 h e os valores de AUC aumentem num factor compreendido entre 5-7, verifica-se apenas um ligeiro aumento de 1,5 nos valores das concentrações séricas máximas, comparativamente com os indivíduos saudáveis.

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

Crianças

Após a administração de doses únicas de 20 mg e 40 mg a crianças com idade entre 5-16 anos, AUC e a C_{max} estavam de acordo com os valores correspondentes em adultos.

Após a administração i.v. de doses únicas de 0,8 ou 1,6mg/kg de pantoprazol a crianças com idade entre 2-16 anos, 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 no adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base nos estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose múltipla e genotoxicidade, os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer riscos especiais para o Humano.

No rato, os estudos de carcinogenicidade, com a duração de 2 anos, permitiram detectar neoplasmas neuroendócrinos. Adicionalmente, foi possível detectar no pré-estômago do rato, papilomas das células pavimentosas. Foi cuidadosamente investigado o mecanismo através do qual os benzimidazóis substituídos originam a formação de carcinóides gástricos, tendo-se concluído que existe uma reacção secundária aos elevados níveis séricos de gastrina, que se observam no rato durante o tratamento crónico de dose elevada. Nos estudos com roedores com duração de dois anos, foi observado nos ratos e nas 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 das alterações neoplásicas da tiróide. A ocorrência destes neoplasmas 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 tiróide.

Nos estudos de reprodução em animais, foram observados sinais de fetotoxicidade ligeira com a dose de 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 e, independentemente da via de administração, a concentração de pantoprazol a nível fetal aumenta pouco tempo antes do nascimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Carbonato de sódio, anidro
Manitol (E421)
Crospovidona
Povidona K 90
Estearato de cálcio

Revestimento

Hipromelose
Povidona K25
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Propilenoglicol
Copolímero do ácido metacrílico- etilacrilato (1:1)
polisorbato 80
laurilsulfato de sódio
citrato de trietilo

Tinta de impressão

Goma-laca

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Lecitina de soja

Dióxido de titânio (E 171)

Anti-espuma DC 1510 (emulsão de dimeticone)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE com tampa de rosca de LDPE.

	7	comprimidos gastrorresistentes
	10	comprimidos gastrorresistentes
	14	comprimidos gastrorresistentes
	15	comprimidos gastrorresistentes
	24	comprimidos gastrorresistentes
	28	comprimidos gastrorresistentes
	30	comprimidos gastrorresistentes
	48	comprimidos gastrorresistentes
	49	comprimidos gastrorresistentes
	56	comprimidos gastrorresistentes
	60	comprimidos gastrorresistentes
	84	comprimidos gastrorresistentes
	90	comprimidos gastrorresistentes
	98	comprimidos gastrorresistentes
	98 (2X49)	comprimidos gastrorresistentes
	100	comprimidos gastrorresistentes
	112	comprimidos gastrorresistentes
	168	comprimidos gastrorresistentes
Embalagens hospitalares com	50	comprimidos gastrorresistentes
	90	comprimidos gastrorresistentes
	100	comprimidos gastrorresistentes
	140	comprimidos gastrorresistentes
	140 (10X14)	comprimidos gastrorresistentes
	150 (10x15)	comprimidos gastrorresistentes
	700 (5x140)	comprimidos gastrorresistentes

Blister (blister de Alu/Alu) sem reforço de cartão

Blister (blister de Alu/Alu) com reforço de cartão (acondicionado em bolsa para blister).

	7	comprimidos gastrorresistentes
	10	comprimidos gastrorresistentes
	14	comprimidos gastrorresistentes
	15	comprimidos gastrorresistentes
	28	comprimidos gastrorresistentes
	30	comprimidos gastrorresistentes
	49	comprimidos gastrorresistentes
	56	comprimidos gastrorresistentes
	60	comprimidos gastrorresistentes
	84	comprimidos gastrorresistentes
	90	comprimidos gastrorresistentes
	98	comprimidos gastrorresistentes
	98 (2X49)	comprimidos gastrorresistentes
	100	comprimidos gastrorresistentes
	112	comprimidos gastrorresistentes
	168	comprimidos gastrorresistentes
Embalagens hospitalares com	50	comprimidos gastrorresistentes
	90	comprimidos gastrorresistentes
	100	comprimidos gastrorresistentes
	140	comprimidos gastrorresistentes
	140 (10X14)	comprimidos gastrorresistentes
	150 (10x15)	comprimidos gastrorresistentes
	700 (5x140)	comprimidos gastrorresistentes

Podem não estar comercializadas todas as dimensões de embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}

<telefone>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO DE REGISTO

[A ser completado a nível nacional]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

{DD/MM/AAAA}

[A ser completado a nível nacional]

10. DATA DA REVISÃO (PARCIAL) DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado a nível nacional]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver AnexoI) 40 mg, Pó para solução injectável.
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 40 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico).

Excipientes:

Cada frasco para injectáveis contém 1 mg de edetato dissódico e 0,24 mg de hidróxido de sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmole de sódio (23 mg) por frasco para injectáveis, i.e. é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável.

Pó branco a quase branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Esofagite de refluxo
- Úlcera duodenal e gástrica
- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde e sob apropriada supervisão médica.

A administração intravenosa de Pantoprazol é recomendada apenas se a administração oral não for apropriada. Existem dados disponíveis sobre a administração intravenosa com duração até 7 dias. Consequentemente, logo que a terapêutica oral seja possível, o tratamento com Protium i.v. deve ser suspenso e substituído por 40 mg de pantoprazol por via oral..

Dose recomendada:

Úlcera duodenal, úlcera gástrica e esofagite de refluxo:

A dose intravenosa recomendada é um frasco para injectáveis (40 mg de pantoprazol) de Protium i.v. por dia.

Tratamento prolongado de Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica:

No tratamento prolongado de Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações de hipersecreção patológica, os doentes devem iniciar o tratamento com uma dose diária de 80 mg de Protium. Posteriormente, a posologia pode ser aumentada ou diminuída, conforme necessário, usando medições da secreção ácida gástrica como orientação. Doses superiores a 80 mg por dia, devem ser divididas e administradas duas vezes por dia. O aumento temporário da dose acima de 160 mg de pantoprazole é possível, mas não deve ser aplicado para além do tempo necessário para o adequado controlo da acidez.

No caso de ser necessário o controlo rápido da acidez, uma dose inicial de 2 x 80 mg de Protium é suficiente para se conseguir a redução da secreção ácida para o limite alvo (<10 mEq/h) no período de uma hora, na maioria dos doentes.

Populações especiais

Doentes pediátricos

A experiência em crianças é limitada. Consequentemente, Protium não está recomendado para utilização em doentes com idade inferior a 18 anos, até ficarem disponíveis dados adicionais.

Disfunção hepática

A dose diária de 20 mg pantoprazol (metade do frasco para injectáveis de 40 mg pantoprazol) não deve ser excedida em doentes com disfunção hepática grave (see section 4.4).

Disfunção renal

Não é necessário efectuar ajuste de dose em doentes com a função renal comprometida.

Idosos

Não é necessário efectuar ajuste de dose em doentes idosos.

Método de administração

A solução pronta a administrar é preparada em 10 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção. Para instruções de preparação, ver secção 6.6. Esta solução pode ser administrada directamente ou após mistura com 100 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 55 mg/ml (5%) solução para injeção.

Após preparação, a solução deve ser administrada no prazo de 12 horas.

O medicamento deve ser administrado por via intravenosa, durante 2-15 minutos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa, benzimidazóis substituídos, ou a qualquer um dos outros excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de sintomas de alarme

Na presença de qualquer sintoma de alarme (ex: significativa perda de peso involuntária, vômito recorrente, disfagia, hematemesa, anemia ou melena) e quando se suspeitar ou existir úlcera gástrica, deve excluir-se a malignidade, uma vez que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

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

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática grave, os enzimas hepáticos devem ser controlados regularmente durante o tratamento. Caso se constate aumento dos níveis dos enzimas hepáticos, o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.2).

Co-administração com atazanavir

A co-administração de atazanavir com inibidores de bombas de prótons não é recomendada (Ver secção 4.5). Se a co-administração de atazanavir com inibidores da bomba de prótons for inevitável, recomenda-se uma rigorosa monitorização clínica (e.x. carga viral) em combinação com o aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir. Não deve ser excedida a dose de pantoprazol de 20 mg por dia.

Infecções gastrointestinais causadas por bactérias

Pantoprazol, tal como todos os inibidores de bombas de prótons (IBPs), pode originar aumento da contagem de bactérias normalmente presentes no tracto gastrointestinal superior. O tratamento com Protium pode conduzir a um risco ligeiramente acrescido de infecções gastrointestinais causadas por bactérias, tais como *Salmonella* e *Campylobacter*.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injectáveis, i.e. é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeito do pantoprazol na absorção de outros fármacos

Devido à acentuada e prolongada inibição da secreção da acidez gástrica, o pantoprazol pode reduzir a absorção de substâncias activas cuja biodisponibilidade depende do pH gástrico, por exemplo, determinados antifúngicos do grupo dos azóis como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol e outros fármacos, como o erlotinib.

Fármacos para o VIH (atazanavir)

A co-administração de atazanavir e outros fármacos para o VIH cuja absorção depende do pH, com inibidores da bomba de prótons, pode resultar numa redução substancial da biodisponibilidade dos referidos fármacos para o VIH, podendo ter impacto na eficácia destes fármacos. Consequentemente, a co-administração de inibidores da bomba de prótons com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4).

Anticoagulantes cumarínicos (fenprocoumon ou varfarina)

Apesar de não ter sido observada qualquer interacção durante a administração concomitante de fenprocoumon ou varfarina em estudos clínicos farmacocinéticos, foram notificados alguns casos isolados de alterações no INR (*International Normalized Ratio*) durante o tratamento concomitante no período pós-comercialização. Consequentemente, em doentes tratados com anticoagulantes cumarínicos (por exemplo, fenprocoumon ou varfarina), é recomendada a monitorização do tempo de protrombina/ INR após o início, no final ou durante a utilização irregular de pantoprazol.

Outros estudos de interacção

Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450. A principal via metabólica é a dimetilação pelo CYP2C19 e outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4. Não se observaram interacções clínicas significativas em estudos de interacção com substâncias metabolizadas pelo mesmo sistema enzimático, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina, e contraceptivos orais que contêm levonorgestrel e etinil estradiol.

Resultados de vários estudos de interacção demonstraram que o pantoprazol não altera o metabolismo de substâncias activas 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 P-glicoproteína, da digoxina.

Não ocorreram interacções, com a administração concomitante de antiácidos.

Efectuaram-se estudos de interacção administrando pantoprazol concomitantemente com os seguintes antibióticos: claritromicina, metronidazol, amoxicilina. Não se demonstraram interacções clinicamente relevantes.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de pantoprazol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Protium não deve ser utilizado durante a gravidez, excepto se for claramente necessário.

Aleitamento

Estudos em animais demonstraram a excreção de pantoprazol no leite materno. Foi notificada a excreção no leite materno humano. Consequentemente, a decisão sobre a continuação / suspensão de aleitamento ou a continuação/suspensão de tratamento com Protium deve ser realizada tendo em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício do tratamento com Pantoprazol para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Prevê-se que cerca de 5% dos doentes venham a sofrer de reacções adversas medicamentosas (RAMs). As RAM notificadas com maior frequência são diarreia e cefaleias, ocorrendo ambas em cerca de 1% dos doentes. Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com pantoprazol.

Na tabela abaixo os efeitos indesejáveis são classificados 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 reacções adversas notificadas no período pós-comercialização, não é possível aplicar a frequência da reacção adversa e, deste modo, estas são classificadas como “desconhecido.”

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Efeitos indesejáveis com pantoprazol em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Frequência	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
Classe de sistemas de órgãos					
Doenças do sangue e do sistema linfático				Leucopenia, trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade (incluindo reacções anafilácticas e choque anafiláctico)		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hiperlipidemias e aumento dos lípidos (triglicéridos, colesterol); Oscilações do		Hiponatremia

Frequência Classe de sistemas de órgãos	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
			peso		
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			
Afecções oculares			Perturbações da visão / visão turva		
Doenças gastrointestinais		Diarreia; Náuseas / vômitos; Distensão e edema abdominal; Obstipação; Secura da boca; Dor e desconforto abdominal			
Afecções hepatobiliares		Aumento dos enzimas hepáticos (transaminases, γ -GT)	Aumento da bilirrubina		Lesões hepatocelulares; Icterícia; Falência hepatocelular
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção / exantema / erupção cutânea; Prurido	Urticária; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotossensibilidade
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Artralgia; Mialgia		
Doenças renais e urinárias					Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ginecomastia		
Perturbações gerais e alterações no local de	Tromboflebit e no local de administração	Astenia, fadiga e mal-estar geral	Aumento da temperatura corporal;		

Frequência	Frequente	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
Classe de sistemas de órgãos					
administração			Edema periférico		

4.9 Sobredosagem

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

A exposição sistémica da administração i.v. de doses até 240 mg, durante 2 minutos, foi bem tolerada. Como o pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é prontamente dialisável.

Em caso de 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: Inibidores da bomba de protões, código ATC: A02BC02

Mecanismo de acção

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

No ambiente ácido das células parietais, o pantoprazol é convertido na sua forma activa, que inibe o enzima H⁺, K⁺-ATPase, ou seja, a etapa final da produção de ácido clorídrico no estômago. A inibição é dependente da dose e afecta a secreção ácida basal e estimulada. Na maioria dos doentes, o alívio dos sintomas é alcançado em 2 semanas. Como outros inibidores da bomba de protões e inibidores do receptor H₂, o pantoprazol reduz a acidez no estômago e, conseqüentemente, aumenta a gastrina de forma proporcional à redução da acidez. O aumento da gastrina é reversível. Como o pantoprazol se liga ao enzima distal relativamente ao nível dos receptores celulares, pode inibir a secreção de ácido clorídrico, independentemente da estimulação por outras substâncias (acetilcolina, histamina, gastrina). O efeito é o mesmo, quer a substância activa seja administrada por via oral ou por via intravenosa.

Os valores de gastrina em jejum aumentam por acção 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, ocorre um aumento exagerado apenas em casos isolados. 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 carcinóides 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 tiróide.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética Geral

Não se verificam alterações na farmacocinética 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.

Distribuição

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

Eliminação

A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A principal via metabólica é a dimetilação pelo CYP2C19 com subsequente conjugação do sulfato. Outra via metabólica inclui a oxidação pelo CYP3A4. A semi-vida 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 semi-vida de eliminação não está directamente relacionada com a maior duração de acção (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 o sulfato. A semi-vida do principal metabolito (cerca de 1,5 h) não é muito superior à observada para o pantoprazol.

Características em doentes/grupos especiais de indivíduos

Aproximadamente 3% da população europeia não apresenta a enzima CYP2C19 funcional, denominando-se metabolizadores fracos. Nos referidos indivíduos, o metabolismo do pantoprazol é provavelmente catalizado 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.

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

Embora para os doentes com cirrose hepática (classes A e B segundo Child) os valores da semi-vida aumentem para 7 e 9 h e os valores de AUC aumentem num factor compreendido entre 5 -7, verifica-se apenas um ligeiro aumento de 1,5 nos valores das concentrações séricas máximas, comparativamente com os indivíduos saudáveis.

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

Crianças

Após a administração i.v. de doses i.v. únicas de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazol a crianças com idade entre 2- 16 anos, não foi verificada associação significativa entre a *clearance* de pantoprazol e a idade ou o peso. AAUC e o volume de distribuição estavam de acordo com os dados no adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base nos estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose múltipla e genotoxicidade, os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer riscos especiais para o Humano.

Nos estudos de carcinogenicidade, com a duração de 2 anos, em ratos, foram detectados neoplasmas neuroendócrinos. Adicionalmente, foram detectados papilomas das células pavimentosas no pré-estômago de ratos. Foi cuidadosamente investigado o mecanismo através do qual os benzimidazóis

substituídos originam a formação de carcinóides gástricos, tendo-se concluído que existe uma reacção secundária aos elevados níveis séricos de gastrina, que ocorrem 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 resultado da elevada taxa de metabolização do pantoprazol a nível hepático.

Foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tiróide no grupo de ratos tratado com a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na transformação da tiroxina no fígado de rato. Uma vez que a dose terapêutica para o ser humano é inferior, não é provável a ocorrência de efeitos adversos sobre a tiróide.

Nos estudos de reprodução em animais, foram observados sinais de fetotoxicidade ligeira com a dose de 5 mg/kg. Os exames realizados não revelaram sinais 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

Edetato dissódico
Hidróxido de sódio (para ajustes de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto com os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis fechado: 2 anos

Após reconstituição, ou reconstituição e diluição, a estabilidade química e física para utilização foi demonstrada por 12 horas a 25°C

Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, as condições e o tempo de armazenagem durante a utilização, são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, a fim de proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro de 10 ml (tipo I da Farmacopeia Europeia) com cápsula de alumínio e tampa de borracha cinzenta, contendo 40 mg de pó para solução injectável.

Tamanhos de embalagens com 1 frasco para injectáveis e 5 (5x1) frascos para injectáveis com pó para solução injectável.

Embalagens hospitalares: 1 frasco para injectáveis, 5 (5x1) frascos para injectáveis, 10 (10x1) frascos para injectáveis e 20 (20x1) frascos para injectáveis com pó para solução injectável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A solução pronta a administrar é preparada por injeção de 10 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção no frasco contendo o pó da substância anidra. O aspecto do produto após reconstituição é uma solução amarelada clara. Esta solução pode ser administrada directamente ou pode ser administrada após a mistura com 100 ml da solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 55 mg/ml (5%) solução para injeção. Recipientes de vidro ou plástico devem ser utilizados para a diluição.

Após reconstituição, ou reconstituição e diluição, foi demonstrada estabilidade química e física durante um período de 12 horas a 25°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente.

Protium não deve ser preparado ou misturado com outros solventes para além dos mencionados.

O medicamento deve ser administrado por via intravenosa, durante 2-15 minutos

O conteúdo de um frasco para injectáveis é apenas para uma única administração. Qualquer produto que permaneça no recipiente ou cujo aspecto visual esteja alterado (ex: se for observado turvação ou precipitação) tem que ser descartado de acordo com os requerimentos locais..

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}

<telefone>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO DE REGISTO

[A ser completado a nível nacional]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

{DD/MM/AAAA}

[A ser completado a nível nacional]

10. DATA DA REVISÃO (PARCIAL) DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado a nível nacional]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

{EMBALAGEM EXTERIOR}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg Comprimidos gastroresistentes

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 20,0 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contem óleo de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem com 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, 112, 168 comprimidos gastroresistentes.

Embalagem hospitalar com 50, 56, 84, 90, 112, 140, 140 (10x14 or 5x28), 150 (10x15), 280 (20x14 or 10x28), 500, 700 (5x140) comprimidos gastroresistentes.

(Parte da) embalagem hospitalar – não é comercializada separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Engolir o comprimido de uma só vez e não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}
<telefone>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado a nível nacional]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado a nível nacional]

17. OUTRAS

[A ser completado a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

{BOLSA PARA “BLISTER”}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg Comprimidos gastrorresistentes
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido gastrorresistente contém 20,0 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém óleo de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem com 5 comprimidos gastrorresistentes
Embalagem com 7 comprimidos gastrorresistentes

(Parte da) embalagem hospitalar - não é comercializada separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Engolir o comprimido de uma só vez e não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}

<telefone>

<fax>

<e-mail>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. OUTRAS

Direcção Técnica: Dra. Margarida Moura Velez
Farmacêutica

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

{BLISTER}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg Comprimidos gastrorresistentes
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

{**EMBALAGEM EXTERIOR**}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg, Comprimidos gastrorresistentes
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido gastrorresistente contém 40,0 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contem óleo de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem com 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, 112, 168 comprimidos gastrorresistentes.

Embalagem hospitalar com 50, 90, 100, 140, 140 (10x14), 150 (10x15), 700 (5x140) comprimidos gastrorresistentes

(Parte da) embalagem hospitalar – não é comercializada separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consulte o folheto informativo antes de utilizar

Engolir o comprimido de uma só vez e não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}
<telefone>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado a nível nacional]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado a nível nacional]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para abrir levante a aba

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

{BOLSA PARA "BLISTER"}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg, Comprimidos gastrorresistentes
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido gastrorresistente contém 40,0 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contem óleo de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem com 5 comprimidos gastrorresistentes.

Embalagem com 7 comprimidos gastrorresistentes.

(Parte de) embalagem hospitalar - não é comercializada separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral

Consulte o folheto informativo antes de utilizar

Engolir o comprimido de uma só vez e não mastigar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}
<telefone>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado a nível nacional]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado a nível nacional]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

{BLISTER}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg, Comprimidos gastrorresistentes
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado a nível nacional]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

{EMBALAGEM EXTERIOR}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg, pó para solução injectável
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém 40 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cada frasco contém 1 mg de Edetato dissódio e 0,24 mg de hidróxido de sódio.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injectável.

Embalagem com 1 frasco para injectáveis
Embalagem com 5 (5x1) frascos para injectáveis.

Embalagem hospitalar com 1 frasco para injectáveis.
Embalagem hospitalar com 5 (5x1) frascos para injectáveis.
Embalagem hospitalar com 10 (10x1) frascos para injectáveis.
Embalagem hospitalar com 20 (20x1) frascos para injectáveis.

(Parte de) embalagem hospitalar – não é comercializada separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Val.

Prazo de validade após reconstituição (e diluição): 12 horas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior, a fim de proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}

<telefone>

<fax>

<e-mail>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado a nível nacional]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

[A ser completado a nível nacional]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado a nível nacional]

17. INFORMAÇÃO ADICIONAL PARA EMBALAGEM HOSPITALAR

(parte de uma) embalagem hospitalar – não para venda separadamente

18. INFORMAÇÃO ADICIONAL PARA EMBALAGEM AMOSTRA

Embalagem amostra – não para revenda

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**{RÓTULO DE FRASCO PARA INJECTÁVEIS}****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg de pantoprazol, Pó para solução injectável
[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco contém 40 mg de pantoprazol (na forma de desesquihidrato sódico)

3. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização intravenosa.

4. PRAZO DE VALIDADE

Val.

Prazo de validade após reconstituição: 12 horas

5. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior, a fim de proteger da luz.

6. NÚMERO DO LOTE

Lote

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Protium e nomes associados (ver Anexo I) **20 mg Comprimidos gastrorresistentes**

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é Protium e para que é utilizado
2. Antes de tomar Protium
3. Como tomar Protium
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Protium
6. Outras informações

1. O QUE É PROTIUM E PARA QUE É UTILIZADO

Protium é um “inibidor da bomba de protões” selectivo, um medicamento que reduz a quantidade de ácido produzida no seu estômago. É utilizado para o tratamento de doenças relacionadas com o ácido do estômago e intestino.

Protium é utilizado para:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

- Tratamento de sintomas (ex: azia, regurgitação ácida, dor ao engolir) associados à doença de refluxo gastroesofágico causada por refluxo de ácido a partir do estômago.
- Tratamento de manutenção de esófagite de refluxo (inflamação do esófago acompanhada de regurgitação de ácido do estômago) e prevenção de suas recidivas.

Adultos

- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs, por exemplo ibuprofeno), em doentes em risco com necessidade de tratamento contínuo com AINEs.

2. ANTES DE TOMAR PROTIUM

Não tome Protium

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao pantoprazol, óleo de soja ou a qualquer outro componente de Protium (ver secção 6).
- Se tem alergia a medicamentos contendo outros inibidores da bomba de protões.

Tome especial cuidado com Protium

- Se tiver problemas hepática graves. Informe o seu médico se tiver tido problemas com o seu fígado. Ele irá controlar os seus enzimas hepáticos com maior frequência, particularmente se estiver a tomar Protium como tratamento de manutenção. Caso ocorra um aumento dos níveis dos enzimas hepáticos o tratamento deve ser interrompido.
- Se tiver que tomar medicamentos denominados AINEs continuamente e receber Protium porque tem um risco aumentado de desenvolvimento de complicações gástricas e intestinais. Qualquer risco aumentado será avaliado de acordo com os seus factores de risco pessoais, como a idade (idade igual ou superior a 65 anos), história de úlceras gástricas e duodenais ou de hemorragia gástrica e intestinal.
- Se tiver reservas corporais reduzidas ou factores de risco para a redução de vitamina B12 e receber tratamento prolongado com pantoprazol. Tal como com todos os agentes de redução de ácido, pantoprazol pode originar uma redução da absorção de vitamina B12.
- Se está a tomar um medicamento contendo atazanavir (para o tratamento da infecção pelo VIH) simultaneamente a pantoprazol, consulte o seu médico para um aconselhamento específico.

Informe de imediato o seu médico, se constatar algum dos seguintes sintomas:

- perda de peso involuntária
- vómitos repetidos
- dificuldade em engolir
- vómitos com sangue
- ar pálido e sensação de fraqueza (anemia)
- sangue nas fezes
- diarreia grave e/ou persistente, uma vez que o Protium está associado a um pequeno aumento da diarreia infecciosa

O seu médico pode decidir que talvez necessite de realizar alguns exames para excluir a possibilidade de doença maligna, porque o pantoprazol também alivia os sintomas de cancro, e pode atrasar o seu diagnóstico. Se os sintomas persistirem apesar do tratamento, devem ser consideradas investigações adicionais.

Se tomar Protium em tratamento prolongado (superior a 1 ano), o seu médico irá provavelmente mantê-lo sob vigilância regular. Deve comunicar quaisquer sintomas e circunstâncias novas e excepcionais quando visitar o seu médico.

Ao tomar Protium com outros medicamentos

Protium pode influenciar a eficácia de outros medicamentos. Assim, informe o seu médico se estiver a tomar:

- Medicamentos como o cetoconazol, itraconazol ou posaconazol (utilizados no tratamento de infecções fúngicas) ou erlotinib (utilizado em certos tipos de cancro), porque o Protium pode suspender a acção destes e de outros medicamentos ou impedir que estes actuem adequadamente,
- Varfarina e fenprocoumon, que afectam a espessura do sangue. Pode necessitar de análises ao sangue adicionais.
- Atazanavir (utilizado para o tratamento da infecção pelo VIH).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Não existem dados adequados sobre o uso de pantoprazol em mulheres grávidas. Foi comunicado que pantoprazol é excretado leite humano. Se estiver grávida, ou pensa que pode estar grávida, ou se estiver a amamentar, deve usar este medicamento apenas se o seu médico considerar que os benefícios são para si superiores aos potenciais riscos para o feto ou para o seu bebé.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir efeitos secundários como tonturas/vertigens ou visão afectada.

Informações importantes sobre alguns componentes de Protium

Protium contém lecitina de soja. Se for alérgico ao amendoim ou à soja, não tome este medicamento.

3. COMO TOMAR PROTIUM

Tomar Protium sempre de acordo com as indicações do médico. Deve consultar o seu médico ou farmacêutico se tiver alguma dúvida.

Quando e como deve tomar Protium?

Tome 1 hora antes da refeição, sem mastigar ou partir, e engula o comprimido inteiro com um pouco de água.

Salvo outra indicação do médico, a dose habitual é:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Tratamento de sintomas (ex: azia, regurgitação ácida, dor ao engolir) associados à doença de refluxo gastroesofágico

A dose habitual é de um comprimido por dia. Esta dose geralmente origina alívio em 2-4 semanas, ou no máximo após mais 4 semanas adicionais. O seu médico deve informá-lo durante quanto tempo deve continuar a tomar o medicamento. Posteriormente, qualquer sintoma recorrente pode ser controlado através da **toma de 1 comprimido por dia**, conforme necessário.

Tratamento de manutenção e prevenção das recidivas da esofagite de refluxo

A dose habitual é de um comprimido por dia. Se a doença tornar a aparecer, o seu médico pode duplicar-lhe a dose, nos casos em que seja possível usar Protium 40 mg, toma uma vez por dia. Após a cura, pode reduzir a dose outra vez para um comprimido de 20 mg por dia.

Adultos

Prevenção de úlceras gástricas e duodenais em doentes que necessitem de tomar AINEs continuamente.

A dose habitual é de um comprimido por dia.

Populações especiais de doentes

- Se sofre de problemas graves no fígado, não deve tomar mais do que um comprimido de 20 mg por dia.
- Crianças com idade inferior a 12 anos. Estes comprimidos não estão recomendados para crianças com idade inferior a 12 anos.

Se tomar mais Protium do que deveria

Informe de imediato o seu médico ou farmacêutico. Não existem sintomas conhecidos de sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de tomar Protium

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua próxima dose normal, no dia seguinte, à hora habitual.

Se parar de tomar Protium

Não pare de tomar estes comprimidos sem primeiro falar com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Protium pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários é classificada da seguinte forma:

muito frequentes (afectam mais de 1 utilizador em 10)

frequentes (afectam entre 1 e 10 utilizadores em 100)

pouco frequentes (afectam entre 1 e 10 utilizadores em 1000)

raros (afectam entre 1 e 10 utilizadores em 10 000)

muito raros (afectam menos de 1 utilizador em 10 000)

desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Se apresentar alguns dos seguintes efeitos secundários, pare de tomar este medicamento e informe de imediato o seu médico, ou contacte as Urgências do hospital mais próximo:

- **Reacções alérgicas graves (frequência rara):** inchaço da língua e/ou garganta, dificuldade ao engolir, comichão, dificuldade em respirar, inchaço alérgico da face (edema de Quincke / angioedema), tonturas/vertigens graves com batimento cardíaco extremamente rápido e sudação intensa.

- **Reacções cutâneas graves (frequência desconhecida):** empoamento da pele (formação de bolhas) e rápida deterioração do seu estado geral de saúde, erosão (incluindo ligeiro sangramento) dos olhos, nariz, boca/lábios ou órgãos genitais (Síndrome Stevens-Johnson, Síndrome de Lyell, Eritema multiforme) e sensibilidade à luz.

- **Outras reacções graves (frequência desconhecida):** amarelecimento da pele e esbranquiçamento dos olhos (lesões graves das células do fígado, icterícia), ou febre, erupção cutânea, e algumas vezes aumento dos rins com dor ao urinar e dor na zona inferior das costas (inflamação grave dos rins).

Outros efeitos secundários são:

- **Efeitos secundários pouco frequentes** (afectam entre 1 e 10 utilizadores em 1000)
dores de cabeça; tonturas; diarreia; sensação de mal-estar, vômitos; inchaço e libertação de gases com mais frequência; Prisão de ventre; boca seca; dor e desconforto abdominal; lesão (reação) na pele, exantema, erupção cutânea; comichão; sensação de fraqueza, exaustão ou geralmente indisposição; distúrbios do sono;

- **Efeitos secundários raros** (afectam entre 1 e 10 utilizadores em 10 000)
distúrbios da visão, como visão turva; comichão; dor nas articulações; dores musculares; alterações de peso; aumento da temperatura corporal; inchaço das extremidades (inchaço periférico); reacções alérgicas; depressão; aumento do peito nos homens.

- **Efeitos secundários muito raros** (afectam menos de 1 utilizador em 10 000)
desorientação.

- **Efeitos secundários desconhecidos** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Alucinações, confusão (especialmente em doentes com um historial destes sintomas); diminuição do nível de sódio no sangue.

Outros efeitos secundários identificados nos testes sanguíneos:

- **Efeitos secundários pouco frequentes** (afectam entre 1 e 10 utilizadores em 1000)
aumento dos enzimas hepáticos

- **Efeitos secundários raros** (afectam entre 1 e 10 utilizadores em 10 000)
aumento de bilirrubina; aumento de gordura no sangue

- **Efeitos secundários muito raros** (afectam menos de 1 utilizador em 10 000)
redução do número de plaquetas sanguíneas, que pode causar mais hemorragias (sangramentos) ou hematomas do que o normal; redução do número de glóbulos brancos, que pode levar a infecções mais frequentes.

5. COMO CONSERVAR PROTIUM

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Protium após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Protium

- A substância activa é o pantoprazol. Cada comprimido gastrorresistente contém 20 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

- Os outros componentes são:

Núcleo: carbonato de sódio (anidro), manitol, crospovidona, povidona K90, estearato de cálcio.

Revestimento: hipromelose, povidona K25, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), propilenoglicol, copolímero do ácido metacrílico- etilacrilato (1:1), polisorbato 80, laurilsulfato de sódio, citrato de trietilo,

Tinta de impressão castanha: goma-laca, óxido férrico vermelho, negro e amarelo (E172), lecitina de soja, dióxido de titânio (E 171) e emulsão de dimeticone.

Qual o aspecto de Protium e conteúdo da embalagem

Comprimido gastrorresistente amarelo, oval, biconvexo com “P20” impresso num dos lados.

Embalagens: frascos de HDPE com tampa de LDPE e blisters (Alu/Alu) sem reforço de cartão ou com reforço de cartão (bolsa para blister).

Protium está disponível nas seguintes dimensões de embalagem:

Embalagens com 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, 112, 168 comprimidos gastrorresistentes.

Embalagens hospitalares com 50, 56, 84, 90, 112, 140, 140 (10x14 ou 5x28), 150 (10x15), 280 (20x14 ou 10x28), 500, 700 (5x140) comprimidos gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}
<telefone>
<fax>
<e-mail>

Este medicamento está autorizado nos Estados Membros da EEA com as seguintes denominações:

Nome do Estado Membro	Nome do medicamento
Áustria	Pantoloc 20 mg-Filmdabletten, Zurcal 20 mg-Filmdabletten
Bélgica	Pantozol, Zurcale
Bulgária	Controloc
Chipre	Controloc
República Checa	Controloc 20 mg
Dinamarca	Pantoloc
Estónia	Controloc 20 mg
Finlândia	Somac 20 mg
França	Eupantol 20 mg, Inipomp 20 mg, Pantec 20 mg, Pantipp 20 mg
Alemanha	Pantozol 20 mg, Pantoprazol NYC 20 mg, Pantoprazol 20 mg Byk, Rifun 20 mg, Pantoprazole Lomberg 20 mg, PantoLomberg 20 mg, Zurcal S 20 mg
Grécia	Controloc 20 mg, Zurcazol 20 mg
Hungria	Controloc 20 mg
Irlanda	Protium 20 mg
Itália	Pantorc, Pantopan, Pantecta, Peptazol
Letónia	Controloc 20 mg
Lituânia	Controloc 20 mg
Luxemburgo	Pantozol-20, Panto-Byk-20
Holanda	Pantozol 20 mg
Noruega	Somac
Polónia	Controloc 20
Portugal	Pantoc, Zurcal, Apton, Pantoprazole ALTANA 20 mg
Roménia	Controloc 20 mg
Eslovaquia	Controloc 20 mg
Eslovénia	Controloc 20 mg
Espanha	Pantecta 20 mg comprimidos gastrorresistentes Blister, Anagastra 20 mg Blister, Ulcotenal 20 mg comprimidos gastrorresistentes Blister
Suécia	Pantoloc
Reino Unido	Protium 20 mg

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg Comprimidos gastrorresistentes

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Protium para que é utilizado
2. Antes de tomar Protium
3. Como tomar Protium
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Protium
6. Outras informações

1. O QUE É PROTIUM E PARA QUE É UTILIZADO

Protium é um “inibidor da bomba de protões selectivo”, que reduz a quantidade de ácido produzida no seu estômago. É utilizado para o tratamento de doenças relacionadas com ácido do estômago e intestino.

Protium é utilizado para tratamento de:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

- Esofagite de refluxo: Uma inflamação do seu esófago (o “tubo” que liga a garganta ao estômago) acompanhada de regurgitação ácida do estômago.

Adultos:

- Infecção por uma bactéria denominada *Helicobacter pylori* em doentes com úlceras duodenais e gástricas em associação com dois antibióticos (terapêutica de erradicação). O objectivo é eliminar a bactéria e reduzir a probabilidade de úlceras recorrentes.

- Úlcera duodenal e gástrica.

- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações que provoquem produção de ácido em excesso no estômago.

2. ANTES DE TOMAR PROTIUM

Não tome Protium

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao pantoprazol, óleo de soja ou a qualquer outro componente de Protium (**ver secção 6**).
- se é alérgico a medicamentos contendo outros inibidores da bomba de protões.

Tome especial cuidado com Protium

- se tiver problemas hepáticos graves. Informe o seu médico se já tiver tido problemas com o seu fígado. O seu médico irá controlar os seus enzimas hepáticos com maior frequência, especialmente se estiver a efectuar um tratamento prolongado. No caso de ocorrer um aumento nas enzimas hepáticas, o tratamento deve ser descontinuado.
- se tiver reservas corporais reduzidas ou factores de risco para a redução de vitamina B12 e receber tratamento prolongado com pantoprazol. Tal como com todos os agentes de redução de ácido, pantoprazol pode originar uma redução da absorção de vitamina B12.
- se está a tomar um medicamento contendo atazanavir (para o tratamento da infecção pelo VIH) simultaneamente a pantoprazol, consulte o seu médico para um aconselhamento específico.

Informe de imediato o seu médico, se constatar algum dos seguintes sintomas:

- perda de peso involuntária
- vómitos repetidos
- dificuldade em engolir
- vómitos com sangue
- ar pálido e sensação de fraqueza (anemia)
- sangue nas fezes
- diarreia grave e/ou persistente, uma vez que o Protium foi associado a um pequeno aumento da diarreia infecciosa.

O seu médico pode decidir que talvez necessite de realizar alguns exames para excluir a possibilidade de doença maligna, porque o pantoprazol também alivia os sintomas das doenças malignas, e pode atrasar o diagnóstico. Se os sintomas persistirem apesar do tratamento, devem ser consideradas investigações adicionais.

Se tomar Protium em tratamento prolongado (superior a 1 ano), o seu médico irá provavelmente mantê-lo sob vigilância regular. Deve reportar quaisquer sintomas e circunstâncias novas e excepcionais quando visitar o seu médico.

Ao tomar Protium com outros medicamentos

Protium pode influenciar a eficácia de outros medicamentos. Assim, informe o seu médico se estiver a tomar:

- Medicamentos como o cetoconazol, itraconazol ou posaconazol (utilizados no tratamento de infecções fúngicas), ou erlotinib (utilizado em certos tipos de cancro), porque o Protium pode suspender a acção destes e de outros medicamentos ou impedir de actuarem adequadamente,
- Varfarina e fenprocoumon, que afectam a espessura do sangue. Pode necessitar de análises ao sangue adicionais.
- Atazanavir (utilizado para o tratamento da infecção pelo VIH).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

A experiência clínica em mulheres grávidas é limitada. Foi notificado a excreção de pantoprazol no leite humano. Se estiver grávida, ou pensa que pode estar grávida, ou se estiver a amamentar, deve usar este medicamento apenas se o seu médico considerar que os benefícios são superiores aos potenciais riscos para o bebé.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir efeitos secundários como tonturas ou visão afectada.

Informações importantes sobre alguns componentes de Protium

Protium contém óleo de soja. Se for alérgico ao amendoim ou à soja, não tome este medicamento.

3. COMO TOMAR PROTIUM

Tomar Protium sempre de acordo com as indicações do médico. Deve consultar o seu médico ou farmacêutico se tiver alguma dúvida.

Quando e como deve tomar Protium?

Tome 1 hora antes da refeição, sem mastigar ou partir, e engula o comprimido inteiro com um pouco de água.

Salvo outra indicação do médico, a dose habitual é:

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

No tratamento da esofagite de refluxo

A posologia habitual é de um comprimido por dia. O seu médico pode aumentar a dose para 2 comprimidos por dia. É necessário um período de tratamento entre 4 e 8 semanas para a cura da eventual esofagite de refluxo. O seu médico deve informá-lo durante quanto tempo deve continuar a tomar o medicamento.

Adultos:

No tratamento da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* em doentes com úlceras duodenais e gástricas, em associação com dois antibióticos (terapêutica de erradicação)

Um comprimido duas vezes ao dia, em associação com dois comprimidos de antibiótico de amoxicilina, claritromicina e metronidazol (ou tinidazol), cada um para ser tomado duas vezes ao dia com o comprimido de pantoprazol. Tome o primeiro comprimido de pantoprazol 1 hora antes do pequeno-almoço e o segundo comprimido 1 hora antes da sua refeição da noite. Siga as instruções do seu médico e certifique-se que lê o folheto informativo dos antibióticos. O período de tratamento habitual é de uma a duas semanas.

Para o tratamento da úlcera gástrica e duodenal

A dose habitual é um comprimido por dia. Depois de consultar o seu médico, a dose pode duplicar. O seu médico deve informá-lo durante quanto tempo deve continuar a tomar o medicamento. O período de tratamento para a úlcera gástrica é habitualmente 4 a 8 semanas. O período de tratamento para a úlcera duodenal é habitualmente 2 a 4 semanas.

Para o tratamento de manutenção do síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações com produção de ácido em excesso no estômago.

A dose inicial recomendada é dois comprimidos por dia.

Tome dois comprimidos por dia 1 hora antes da refeição. Posteriormente, o seu médico pode ajustar a dose, dependendo da quantidade de ácido produzida no estômago. Se forem prescritos mais que dois comprimidos por dia, os comprimidos devem ser tomados em duas vezes ao dia.

Se o seu médico prescrever uma dose diária de mais do que quatro comprimidos ao dia, será informado do momento exacto em que deve parar de tomar este medicamento.

Populações especiais de doentes:

- Se sofre de problemas nos rins ou problemas moderados a graves no fígado, não deve tomar Protium na erradicação da *Helicobacter pylori*.

- Se sofre de problemas graves no fígado, não deve tomar mais do que um comprimido de 20 mg por dia (para este efeito estão disponíveis comprimidos que contém 20 mg de pantoprazol).

- Crianças com idade inferior a 12 anos. Estes comprimidos não estão recomendados para crianças com idade inferior a 12 anos.

Se tomar mais Protium do que deveria

Informe de imediato o seu médico ou farmacêutico. Não existem sintomas conhecidos de sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de tomar Protium

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua próxima dose normal, no dia seguinte, à hora habitual.

Se parar de tomar Protium

Não pare de tomar estes comprimidos sem primeiro falar com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Protium pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários é classificada da seguinte forma:

muito frequentes (em mais de 1 em 10 doentes tratados)

frequentes (entre 1 e 10 em 100 doentes tratados)

pouco frequentes (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)

raros (entre 1 e 10 em 10 000 doentes tratados)

muito raros (menos de 1 em 10 000 doentes tratados)

desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Se apresentar alguns dos seguintes efeitos secundários, pare de tomar este medicamento e informe de imediato o seu médico, ou contacte as Urgências do hospital mais próximo:

- **Reacções alérgicas graves (frequência rara):** inchaço da língua e/ou garganta, dificuldade ao engolir, urticária, dificuldade em respirar, inchaço facial alérgico (doença de Quincke / angioedema), tonturas graves com batimento cardíaco extremamente rápido e sudação intensa.

- **Reacções cutâneas graves (frequência desconhecida):** descamação da pele e rápida deterioração do seu estado geral de saúde, erosão (incluindo ligeira hemorragia) dos olhos, nariz, boca/lábios ou órgãos genitais (Síndrome Stevens-Johnson, Síndrome de Lyell, Eritema multiforme) e sensibilidade à luz.

- **Outras reacções graves (frequência desconhecida):** amarelecimento da pele e esbranquiçamento dos olhos (lesões graves das células hepáticas, icterícia), ou febre, urticária, e algumas vezes aumento dos rins com micção dolorosa e dor na zona inferior das costas (inflamação grave dos rins).

Outros efeitos secundários são:

- **Efeitos secundários pouco frequentes** (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)

dores de cabeça; tonturas; diarreia; sensação de mal-estar, vômitos; inchaço e flatulência (gases); obstipação; boca seca; dor e desconforto abdominal; *rash* cutâneo, exantema, erupção; comichão; sensação de fraqueza, exaustão ou geralmente indisposição; distúrbios do sono;

- **Efeitos secundários raros** (entre 1 e 10 em 10 000 doentes tratados)

distúrbios da visão, como visão turva; urticária; dor nas articulações; dores musculares; alterações de peso; aumento da temperatura corporal; inchaço das extremidades (edema periférico); reacções alérgicas; depressão; aumento do peito nos homens.

- **Efeitos secundários muito raros** (menos de 1 em cada 10.000 doentes tratados)
desorientação.

- **Efeitos secundários desconhecidos** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Alucinações, confusão (especialmente em doentes com um historial destes sintomas); diminuição do nível de sódio no sangue.

Outros efeitos secundários identificados nos testes sanguíneos:

- **Efeitos secundários pouco frequentes** (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)

aumento dos enzimas hepáticos

- **Efeitos secundários raros** (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)

aumento de bilirrubina; aumento de gordura no sangue

- **Efeitos secundários muito raros** (menos de 1 em 10 000 doentes tratados)

redução do número de plaquetas sanguíneas, que pode fazer com que apresente mais hemorragias ou hematomas do que o normal; redução do número de glóbulos brancos, que pode levar a infecções mais frequentes.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR PROTIUM

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Protium após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Protium

- A substância activa é o pantoprazol. Cada comprimido gastrorresistente contém 40 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)

- Os outros componentes são:

Núcleo: carbonato de sódio (anidro), manitol, crospovidona, povidona K90, estearato de cálcio.

Revestimento: hipromelose, povidona K25, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), propilenoglicol, copolímero do ácido metacrílico- etilacrilato (1:1), polisorbato 80, laurilsulfato de sódio, citrato de trietilo,

Tinta de impressão castanha: goma-laca, óxido férrico vermelho, negro e amarelo (E172), lecitina de soja, dióxido de titânio (E 171) e emulsão de dimeticone.

Qual o aspecto de Protium e conteúdo da embalagem

Comprimido gastrorresistente amarelo, oval, biconvexo com “P40” impresso num dos lados.

Embalagens: frascos de HDPE com tampa de LDPE e blisters (Alu/Alu) sem reforço de cartão ou com reforço de cartão (bolsa para blister).

Protium está disponível nas seguintes dimensões de embalagem:

Embalagens com 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, 112, 168 comprimidos gastrorresistentes.

Embalagens hospitalares com 50, 90, 100, 140, 140 (10x14), 150 (10x15), 700 (5x140) comprimidos gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}

<telefone>

<fax>

<e-mail>

Este medicamento está autorizado nos Estados Membros da EEA com as seguintes denominações:

Nome do Estado Membro	Nome do medicamento
Áustria	Pantoloc 40 mg-Filmtabletten, Zurcal 40 mg-Filmtabletten
Bélgica	Pantozol, Zurcale
Bulgária	Controloc
Chipre	Controloc
República Checa	Controloc 40 mg
Dinamarca	Pantoloc
Estónia	Controloc 40 mg
Finlândia	Somac 40 mg
França	Eupantol 40 mg, Inipomp 40 mg, Pantec 40 mg, Pantipp 40 mg
Alemanha	Pantozol 40 mg, Pantoprazol NYC 40 mg, Rifun 40 mg, Zurcal S 40 mg
Grécia	Controloc, Zurcazol
Hungria	Controloc 40 mg
Irlanda	Protium
Itália	Pantorc, Pantopan, Pantecta, Peptazol
Letónia	Controloc 40 mg
Lituânia	Controloc 40 mg
Luxemburgo	Pantozol-40, Panto-Byk-40
Holanda	Pantozol, Pantoprazol Nycomed 40 mg
Noruega	Somac
Polónia	Controloc 40
Portugal	Pantoc 40 mg, Zurcal 40 mg, Apton 40 mg, Pantoprazole ALTANA 40 mg
Roménia	Controloc 40 mg
Eslovaquia	Controloc 40 mg
Eslovénia	Controloc 40 mg
Espanha	Pantecta 40 mg Blister, Anagastra 40 mg Blister, Ulcotenal 40 mg Blister
Suécia	Pantoloc
Reino Unido	Protium 40 mg

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Protium e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg Pó para solução injectável

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Pantoprazol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é Protium e para que é utilizado
2. Antes de tomar Protium
3. Como tomar Protium
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Protium
6. Outras informações

1. O QUE É PROTIUM E PARA QUE É UTILIZADO

Protium é um “inibidor da bomba de protões” selectivo, que reduz a quantidade de ácido produzida no seu estômago. É utilizado para o tratamento de doenças relacionadas com ácido do estômago e intestino.

Esta preparação é injectada numa veia e só lhe será administrada se o seu médico considerar que as injeções de pantoprazol são mais adequadas para si nesse momento, do que os comprimidos de pantoprazol. Os comprimidos irão substituir as suas injeções, assim que o seu médico o decida.

Protium é utilizado para:

- Esofagite de refluxo: Uma inflamação do seu esófago (o tubo que liga a sua garganta ao estômago) acompanhada de regurgitação de ácido gástrico.
-
- úlcera gástrica e duodenal

Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações que provoquem produção de ácido em excesso no estômago.

-

2. ANTES DE TOMAR PROTIUM

Não tome Protium:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao pantoprazol, óleo de soja ou a qualquer outro componente de Protium (**ver secção 6**)
- se tem alergia a medicamentos contendo outros inibidores da bomba de protões.

Tome especial cuidado com Protium

- se tiver insuficiência hepática grave. Informe o seu médico se tiver tido problemas com o seu fígado. Ele irá controlar os seus enzimas hepáticos com maior frequência. Caso ocorra um aumento nos níveis dos enzimas hepáticos o tratamento deve ser interrompido.

- se está a tomar um medicamento contendo atazanavir (para o tratamento da infecção pelo VIH) simultaneamente, consulte o seu médico para um aconselhamento específico

Informe de imediato o seu médico, se constatar algum dos seguintes sintomas:

- perda de peso involuntária
- vómitos repetidos
- dificuldade em engolir
- vómitos com sangue
- ar pálido e sensação de fraqueza (anemia)
- sangue nas fezes
- diarreia grave e/ou persistente, uma vez que o Protium foi associado a um pequeno aumento da diarreia infecciosa

O seu médico pode decidir que talvez necessite de realizar alguns exames para excluir a possibilidade de doença maligna, porque o pantoprazol também alivia os sintomas das doenças malignas, e pode atrasar o diagnóstico. Se os sintomas persistirem apesar do tratamento, devem ser consideradas investigações adicionais.

Ao tomar Protium com outros medicamentos

As injeções de Protium podem influenciar a eficácia de outros medicamentos. Assim, informe o seu médico se estiver a tomar:

- Medicamentos como cetoconazol, itraconazol ou posaconazol (utilizados no tratamento de infecções fúngicas) ou erlotinib (utilizado em certos tipos de cancro), porque o Protium pode suspender a acção destes e de outros medicamentos,
- Varfarina e fenprocoumon, que afectam a espessura do sangue. Pode necessitar de análises ao sangue adicionais.
- Atazanavir (utilizado para o tratamento da infecção pelo VIH).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Não existem dados adequados sobre o uso de pantoprazol em mulheres grávidas. Foi notificado a excreção de pantoprazol no leite humano. Se estiver grávida, ou pense que pode estar grávida, ou se estiver a amamentar, deve usar este medicamento apenas se o seu médico considerar que os benefícios são superiores aos potenciais riscos para o bebé.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir efeitos secundários como tonturas ou visão afectada.

Informações importantes sobre alguns componentes de Protium

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, i.e. é praticamente “isento de sódio”.

3. COMO TOMAR PROTIUM

O seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe a dose diária na forma de injeção na veia durante um período de 2-15 minutos.

A dose habitual é:

Úlcera duodenal, úlcera gástrica e esofagite de refluxo moderada e grave:

Um frasco para injectáveis (40 mg de pantoprazol) por dia.

Tratamento prolongado de Síndrome de Zollinger-Ellison e outras situações que provoquem produção de ácido em excesso no estômago.

Dois frascos para injectáveis (80 mg de pantoprazole) por dia.

O seu médico pode posteriormente ajustar a dose, dependendo da quantidade de secreção ácida gástrica que produza. Se lhe for prescrito mais do que dois frascos para injectáveis (80 mg) por dia, as injeções serão administradas em duas doses iguais. O seu médico pode prescrever uma dose temporária de mais do que quatro frascos para injectáveis (160 mg) por dia. Se o seu nível de secreção ácida gástrica necessitar de ser controlado rapidamente, uma dose inicial de 160 mg (quatro frascos para injectáveis) deve ser suficiente para diminuir a quantidade de acidez gástrica convenientemente.

Grupos de doentes especiais:

- Se sofrer de problemas de fígado graves, a injeção diária deve ser apenas de 20 mg (1/2 frasco para injectáveis).
- Crianças (com idade inferior a 18 anos). Estas injeções não estão recomendadas para utilização em crianças.

Se tomar mais Protium do que deveria

Estas doses são controladas cuidadosamente pela sua enfermeira ou pelo seu médico, pelo que uma sobredosagem é extremamente improvável. Não são conhecidos sintomas de sobredosagem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Protium pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários é classificada da seguinte forma:

- muito frequentes (mais de 1 em 10 doentes tratados)
- frequentes (entre 1 e 10 em 100 doentes tratados)
- pouco frequentes (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)
- raros (entre 1 e 10 em 10 000 doentes tratados)
- muito raros (menos de 1 em 10 000 doentes tratados)
- desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Se apresentar alguns dos seguintes efeitos secundários, informe de imediato o seu médico, ou contacte as Urgências do hospital mais próximo:

- **Reacções alérgicas graves (frequência rara):** inchaço da língua e/ou garganta, dificuldade ao engolir, urticária, dificuldade em respirar, inchaço facial alérgico (doença de Quincke / angioedema), tonturas graves com batimento cardíaco extremamente rápido e sudação intensa.
- **Reacções cutâneas graves (frequência desconhecida):** descamação da pele e rápida deterioração do seu estado geral de saúde, erosão (incluindo ligeira hemorragia) dos olhos, nariz, boca/lábios ou órgãos genitais (Síndrome Stevens-Johnson, Síndrome de Lyell, Eritema multiforme) e sensibilidade à luz.
- **Outras reacções graves (frequência desconhecida):** amarelecimento da pele e esbranquiçamento dos olhos (lesões graves das células hepáticas, icterícia), ou febre, urticária, e algumas vezes aumento dos rins com micção dolorosa e dor na zona inferior das costas (inflamação grave dos rins).

Outros efeitos secundários conhecidos são:

- **Efeitos secundários frequentes** (entre 1 e 10 em 100 doentes tratados)
Inflamação da parede das veias (tromboflebite) e coagulação do sangue no local em que o medicamento é injectado
- **Efeitos secundários pouco frequentes** (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)
dores de cabeça; tonturas; diarreia; sensação de mal-estar, vômitos; inchaço e flatulência (gases); obstipação; boca seca; dor e desconforto abdominal; *rash* cutâneo, exantema, erupção; comichão; sensação de fraqueza, exaustão ou geralmente indisposição; distúrbios do sono;
- **Efeitos secundários raros** (entre 1 e 10 em 10 000 doentes tratados)
distúrbios da visão, como visão turva; urticária; dor nas articulações; dores musculares; alterações de peso; aumento da temperatura corporal; inchaço das extremidades (edema periférico); reacções alérgicas; depressão; aumento do peito nos homens.
- **Efeitos secundários muito raros** (menos de 1 em cada 10 000 doentes tratados)
desorientação.
- **Efeitos secundários desconhecidos** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Alucinações, confusão (especialmente em doentes com um historial destes sintomas); diminuição do nível de sódio no sangue.

Outros efeitos secundários identificados nos testes sanguíneos:

- **Efeitos secundários pouco frequentes** (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)
aumento dos enzimas hepáticos
- **Efeitos secundários raros** (entre 1 e 10 em 1000 doentes tratados)
aumento de bilirrubina; aumento de gordura no sangue
- **Efeitos secundários muito raros** (menos de 1 em 10 000 doentes tratados)
Uma redução do número de plaquetas sanguíneas, que pode fazer com que apresente mais hemorragias ou hematomas do que o normal; redução do número de glóbulos brancos, que pode levar a infecções mais frequentes.

5. COMO CONSERVAR PROTIUM

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Protium após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injectáveis, a seguir a VAL.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Mantenha o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Use a solução reconstituída no prazo de 12 horas.

Use a solução reconstituída e diluída no prazo de 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 anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e, geralmente, não podem ser superiores a 12 horas nem a temperatura superior a 25°C.

Não utilize Protium se verificar que o aspecto visual está alterado (ex: se for observado turvação ou precipitação).

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Protium

- A substância activa é o pantoprazol. Cada frasco para injectáveis contém 40 mg de pantoprazol (na forma de sesquihidrato sódico)
- Os outros componentes são: edetato dissódio e hidróxido de sódio (para ajustes do pH).

Qual o aspecto de Protium e conteúdo da embalagem

Protium apresenta-se sob a forma de um pó branco a quase branco para solução para injeção. Frascos para injectáveis de vidro de 10 ml (tipo I de acordo com a Farmacopeia Europeia) contendo pó branco a quase branco para solução para injectáveis, fechado com cápsula de alumínio e tampa de borracha cinzenta.

O aspecto do produto após reconstituição é uma solução amarelada clara.

Protium está disponível nas seguintes dimensões de embalagem:

Embalagens com 1 frasco para injectáveis

Embalagens com 5 (5x1) frascos para injectáveis.

Embalagens hospitalares com 1 frasco para injectáveis

Embalagens hospitalares com 5 (5x1) frascos para injectáveis

Embalagens hospitalares com 10 (10x1) frascos para injectáveis

Embalagens hospitalares com 20 (20x1) frascos para injectáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

{Nome e morada}

<telefone>

<fax>

<e-mail>

Este medicamento está autorizado nos Estados Membros da EEA com as seguintes denominações:

Nome do Estado Membro	Nome do medicamento
Austria	Pantoloc 40 mg Trockenstechampulle, Zurcal 40 mg Trockenstechampulle
Bélgica	Pantozol IV, Zurcale IV
Chipre	Controloc i.v.
República Checa	Controloc i.v.
Dinamarca	Pantoloc
Finlândia	Somac 40 mg powder for solution for injection
França	Eupantol 40 mg poudre pour solution injectable IV, Inipomp 40 mg
Alemanha	Pantozol i.v., Pantoloc i.v., Pantoprazol-Byk i.v.
Grécia	Controloc i.v., Zurcazol i.v.
Hungria	Controloc i.v.
Irlanda	Protium i.v.
Itália	Pantorc
Luxemburgo	Pantozol-IV, Panto-Byk-IV
Holanda	Pantozol i.v.
Noruega	Somac
Polónia	Controloc 40 mg

Nome do Estado Membro	Nome do medicamento
Portugal	Protium IV
Roménia	Controloc i.v.
Eslovaquia	Controloc i.v.
Eslovénia	Controloc 40 mg prašek za raztopino za injiciranje
Espanha	Anagstra 40 mg polvo para solución inyectable I.V.
Suécia	Pantoloc
Reino Unido	Protium i.v.

[Ver Anexo I – A ser completado a nível nacional]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

A seguinte informação destina-se apenas a médicos e profissionais de saúde:

A solução a administrar é preparada por adição de 10 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção no frasco para injectáveis contendo a substância anidra. Esta solução pode ser administrada directamente ou após a mistura com 100 ml da solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção ou glucose 55 mg/ml (5%) solução para injeção. Devem ser utilizados recipientes de vidro ou plástico para a diluição.

Protium 40 mg não deve ser preparado ou misturado com outros solventes para além dos mencionados.

Após a preparação, a solução deve ser administrada no prazo de 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 anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e, geralmente, não podem ser superiores a 12 horas nem a temperatura superior a 25°C.

O fármaco deve ser administrado por via intravenosa durante 2-15 minutos.

O conteúdo de um frasco para injectáveis é apenas para uma única administração intravenosa. Qualquer produto que permaneça no recipiente ou cujo aspecto visual esteja alterado (ex: se for observado turvação ou precipitação) tem que ser descartado.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

O titular da AIM compromete-se a responder a diversas questões pendentes relacionadas com a qualidade, através da apresentação de documentação e dados adequados e relevantes, tal como definidos na Carta de Compromisso datada de 9 de Dezembro de 2009. Com a finalidade de reduzir a carga administrativa, todos os documentos de resposta devem ser submetidos num único pacote de dados, no prazo de um ano após a emissão da decisão da CE.