



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-34331644-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2024-34331644-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PANTOP / PANTOPRAZOL; PANTOP I.V. / PANTOPRAZOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS GASTRORRESISTENTES / PANTOPRAZOL 40mg; POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / PANTOPRAZOL 40mg aprobada por Certificado N° 44.143.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PANTOP / PANTOPRAZOL; PANTOP I.V. / PANTOPRAZOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS GASTRORRESISTENTES / PANTOPRAZOL 40mg; POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / PANTOPRAZOL 40mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-40589654-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-40589683-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.143 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-34331644-APN-DGA#ANMAT

gp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.05.02 16:21:18 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.02 16:21:21 -03:00

## INFORMACIÓN PARA PACIENTE

**PANTOP®**  
**PANTOPRAZOL 40 mg**  
**Comprimidos recubiertos gastrorresistentes – Vía Oral**

**PANTOP® I.V.**  
**PANTOPRAZOL 40 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa**

Industria Alemana

Venta Bajo Receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es PANTOP / PANTOP I.V. y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar/usar PANTOP / PANTOP I.V.
- 3- ¿Cómo tomar/usar PANTOP / PANTOP I.V.?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

### **1- ¿QUÉ ES PANTOP / PANTOP I.V. Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

PANTOP / PANTOP I.V. contiene la sustancia activa pantoprazol.

Pantoprazol es un inhibidor selectivo de la “bomba de protones”, un medicamento que reduce la cantidad de ácido producido en su estómago. Se utiliza para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido del estómago e intestino.

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

## **PANTOP I.V. inyectable**

Este medicamento se inyecta en una vena y sólo se le administrará si su médico considera que la inyección de pantoprazol, en este momento, es más conveniente para usted que los comprimidos de pantoprazol. Los comprimidos sustituirán a las inyecciones tan pronto como su médico lo considere adecuado.

PANTOP I.V. inyectable se utiliza para el tratamiento en adultos de:

- Esofagitis por reflujo. Es una inflamación de su esófago (el tubo que conecta su garganta con su estómago) acompañada de regurgitación del ácido desde el estómago.
- Úlcera de estómago y de duodeno
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones en las que se produce demasiado ácido en el estómago.

## **PANTOP comprimidos de 40 mg**

PANTOP comprimidos de 40 mg se utiliza en adultos y adolescentes a partir de 12 años para el tratamiento de:

- Esofagitis por reflujo. Es una inflamación de su esófago (el tubo que conecta su garganta con su estómago) acompañada de regurgitación del ácido desde el estómago.

PANTOP comprimidos de 40 mg se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- Infección de una bacteria llamada *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera de estómago y/o duodeno en combinación con dos antibióticos (tratamiento de erradicación). El objetivo es deshacerse de la bacteria y reducir así la probabilidad de reaparición de úlceras
- Úlcera de estómago y de duodeno
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones en las que se produce demasiado ácido en el estómago.

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23\_+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

## **2- ANTES DE TOMAR/USAR PANTOP / PANTOP I.V.**

### **No tome/use PANTOP / PANTOP I.V.**

- Si es alérgico al pantoprazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si es alérgico a medicamentos que contengan otros inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol)

### **Tenga especial cuidado**

Debe consultar a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar/usar PANTOP / PANTOP I.V.:

- Si usted padece problemas graves de hígado. Comunique a su médico si alguna vez ha tenido en el pasado problemas en el hígado. Éste le realizará un seguimiento más frecuente de las enzimas hepáticas, especialmente cuando esté en tratamiento a largo plazo con pantoprazol. En caso de un aumento de las enzimas del hígado el tratamiento deberá interrumpirse.
- Si usted tiene reservas corporales de vitamina B12 disminuidas o factores de riesgo para ello y recibe durante un largo periodo de tiempo tratamiento con pantoprazol. Como todos los medicamentos que reducen la cantidad de ácido, pantoprazol podría reducir la absorción de vitamina B12. Consulte con su médico si observa alguno de los siguientes síntomas, ya que podrían indicar deficiencia de Vitamina B12:
  - Cansancio extremo o falta de energía
  - Hormigueo
  - Dolor en la lengua o lengua enrojecida, úlceras en la boca
  - Debilidad muscular
  - Trastorno de la vista
  - Problema de memoria, confusión, depresión
- Consulte a su médico si usted está tomando inhibidores de la proteasa del VIH como atazanavir (para el tratamiento por infección de VIH) al mismo tiempo que pantoprazol.

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

- Tomar un inhibidor de la bomba de protones como pantoprazol, especialmente durante más de un año puede aumentar el riesgo de fracturas de caderas, muñeca o columna vertebral. Informe a su médico si tiene osteoporosis (densidad ósea reducida) o si le han dicho que tiene riesgo de padecer osteoporosis (por ejemplo, si está tomando corticoides).
- Si usted está tomando/utilizando PANTOP / PANTOP I.V. durante más de tres meses, es posible que los niveles de magnesio en sangre puedan descender. Los niveles bajos de magnesio pueden causar fatiga, contracciones musculares involuntarias, desorientación, convulsiones, mareos, aumento del ritmo cardiaco. Si usted tiene alguno de estos síntomas, acuda al médico inmediatamente. Niveles bajos de magnesio también pueden producir una disminución de los niveles de potasio y calcio en sangre. Su médico le puede decidir realizar análisis de sangre periódicos para controlar los niveles de magnesio.
- Si alguna vez ha tenido una reacción en la piel después del tratamiento con un medicamento similar a PANTOP / PANTOP I.V. para reducir la acidez de estómago.
- Si sufre una erupción cutánea, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, consulte a su médico lo antes posible, ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento con PANTOP / PANTOP I.V. Recuerde mencionar cualquier otro síntoma que pueda notar, como dolor en las articulaciones.
- Si está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (Cromogranina A).

Informe inmediatamente a su médico, antes o después de tomar este medicamento, si nota cualquiera de los siguientes síntomas, los cuales pueden ser signos de otras enfermedades más graves:

- Pérdida no intencionada de peso
- Vómitos, particularmente si son repetidos
- Sangre en el vómito: puede aparecer como un pulverizado de café oscuro en su vómito

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

- Si nota sangre en sus heces, las cuales pueden ser en apariencia negras o melena
- Dificultad para tragar, o dolor cuando traga
- Aspecto pálido y sensación de debilidad (anemia)
- Dolor de pecho
- Dolor de estómago
- Diarrea grave o persistente, ya que PANTOP / PANTOP I.V. se ha asociado con un pequeño aumento de la diarrea infecciosa.
- Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves en relación con el tratamiento con PANTOP / PANTOP I.V., entre las que se incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eritema multiforme. Deje de tomar/usar PANTOP / PANTOP I.V. y llame a su médico de inmediato si refiere alguno de los síntomas relacionados con las reacciones cutáneas graves descritas más adelante.

Su médico decidirá si necesita alguna prueba adicional para descartar una enfermedad maligna debido a que pantoprazol puede aliviar los síntomas del cáncer y pudiera retrasar su diagnóstico. Si a pesar del tratamiento sus síntomas persisten, se realizarán exploraciones complementarias.

Si usted toma/usa PANTOP / PANTOP I.V. durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año), su médico posiblemente le realizará un seguimiento de forma regular. Deberá comunicar a su médico cualquier síntoma y/o acontecimiento nuevo o inesperado cada vez que acuda a su consulta.

### **Tenga en cuenta que**

El uso de PANTOP I.V. inyectable no está recomendado en niños ya que no ha sido probado en niños menores de 18 años.

El uso de los comprimidos de 40 mg de PANTOP no está recomendado en niños menores de 12 años ya que no ha sido probado en ellos.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos adquiridos sin receta.

PANTOP / PANTOP I.V. puede influir en la eficacia de otros medicamentos,

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

informe a su médico si está tomando:

- Medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y posaconazol (utilizados para el tratamiento de infecciones por hongos) ya que PANTOP / PANTOP I.V. puede hacer que éstos y otros medicamentos no actúen correctamente.
- Warfarina y fenprocumón, los cuales afectan a la mayor o menor coagulación de la sangre. Usted puede necesitar controles adicionales.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por VIH, como atazanavir.
- Metotrexato (utilizado para tratar la artritis reumatoide, psoriasis y cáncer). Si está tomando metotrexato su médico puede interrumpir temporalmente el tratamiento con PANTOP / PANTOP I.V. debido a que el pantoprazol puede incrementar los niveles de metotrexato en sangre.
- Fluvoxamina (utilizada para tratar la depresión y otras enfermedades psiquiátricas) si usted está tomando fluvoxamina puede que su médico le reduzca la dosis.
- Rifampicina (utilizada para el tratamiento de infecciones).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (utilizado para tratar la depresión leve).

Hable con su médico antes de tomar/usar PANTOP / PANTOP I.V. si debe realizarse un análisis de orina específico (para THC, tetrahidrocanabinol).

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de pantoprazol en mujeres embarazadas. Se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Solo debería utilizar este medicamento si su médico considera que el beneficio para usted es mayor que el potencial riesgo para el feto o bebé.

PANTOP / PANTOP I.V. no tiene ninguna influencia o ésta es insignificante sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas.

No deberá conducir o utilizar máquinas en caso de padecer efectos adversos

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG



tales como mareos o visión borrosa.

Los comprimidos de PANTOP y la fórmula inyectable de PANTOP I.V. contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exentos de sodio”.

### **3- ¿CÓMO TOMAR/USAR PANTOP / PANTOP I.V.?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### **PANTOP I.V. inyectable**

Su enfermera o su médico le administrarán la dosis diaria como inyección en una vena durante un período de 2-15 minutos.

#### Adultos:

- Para el tratamiento de úlceras gástricas, úlceras de duodeno y esofagitis por reflujo: Un vial (40 mg de pantoprazol) al día.
- Para el tratamiento a largo plazo del Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones en las cuales se produce un aumento de la secreción ácida del estómago: Dos viales (80 mg de pantoprazol) al día.

Posteriormente, su médico podrá ajustarle la dosis, dependiendo de la cantidad de secreción ácida que produzca. Si se le prescribe más de dos viales (80 mg) al día, las inyecciones se le administrarán en dosis iguales. Su médico puede prescribirle temporalmente una dosis de más de cuatro viales (160 mg) al día.

Si necesitara controlar rápidamente los niveles de ácido de su estómago, una dosis inicial de 160 mg (cuatro viales) debería ser suficiente para reducir cantidad de ácido del estómago considerablemente.

#### Pacientes con problemas de hígado:

Si sufre problemas graves en el hígado, la inyección diaria debe ser solamente de 20 mg (medio vial).

#### Uso en niño y adolescentes:

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

No se recomienda la utilización de estas inyecciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **PANTOP comprimidos de 40 mg**

Tome los comprimidos 1 hora antes de las comidas sin masticarlos o romperlos y tráguelos enteros con agua.

#### Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

- Para el tratamiento de esofagitis por reflujo: La dosis habitual es de un comprimido al día. Su médico podrá indicarle un aumento a 2 comprimidos al día.

El tiempo de tratamiento de esofagitis por reflujo suele ser entre 4 y 8 semanas. Su médico le indicará durante cuánto tiempo tomar este medicamento.

#### Adultos:

- Para el tratamiento de una infección con una bacteria llamada *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera de estómago y/o duodeno en combinación con dos antibióticos (tratamiento de erradicación): Un comprimido dos veces al día más los dos comprimidos de antibiótico, ya sea amoxicilina, claritromicina y metronidazol (o tinidazol), cada uno debe tomarse dos veces al día con su comprimido de pantoprazol.

Tome el primer comprimido de pantoprazol una hora antes del desayuno y el segundo una hora antes de la cena. Siga las instrucciones de su médico y asegúrese de leer los prospectos de los antibióticos.

La duración del tratamiento normalmente es de una a dos semanas.

- Para el tratamiento de las úlceras de estómago y duodeno: La dosis habitual es de un comprimido al día. La dosis puede ser duplicada por su médico.

Su médico le indicará durante cuánto tiempo tomar este medicamento. La duración del tratamiento de las úlceras de estómago habitualmente es de entre 4 y 8 semanas. La duración del tratamiento de las úlceras de duodeno es normalmente de entre 2 y 4 semanas.

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23\_+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

- Para el tratamiento a largo plazo del Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones en las cuales se produce un aumento de la secreción ácida del estómago: La dosis inicial recomendada es de dos comprimidos al día.

Tome los dos comprimidos una hora antes de una comida. Posteriormente, su médico podrá ajustarle la dosis, dependiendo de la cantidad de secreción ácida que produzca. Si se le prescribe más de dos comprimidos al día, deberá tomar los comprimidos repartidos en dos veces al día. Si se le prescribe más de cuatro comprimidos al día, se le dirá exactamente cuándo deberá finalizar el tratamiento.

#### Pacientes con problemas de riñón:

Si padece problemas de riñón, no deberá tomar PANTOP para la eliminación de *Helicobacter pylori*.

#### Pacientes con problemas de hígado:

Si sufre problemas graves en el hígado, no deberá tomar más de un comprimido de 20 mg de pantoprazol al día (para este caso están disponibles comprimidos de 20 mg de pantoprazol).

Si sufre problemas moderados o graves de hígado, no deberá tomar PANTOP para la eliminación de *Helicobacter pylori*.

#### Uso en niño y adolescentes:

No se recomienda la utilización de los comprimidos de 40 mg en niños menores de 12 años.

#### **Si olvidó tomar/usar PANTOP / PANTOP I.V.**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome su siguiente dosis de la forma habitual.

#### **Si interrumpe el tratamiento con PANTOP / PANTOP I.V.**

No deje de tomar estos comprimidos sin consultar antes con su médico.

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### **Si utilizó más PANTOP I.V. inyectable del que debiera**

Este medicamento está controlado con precaución por su enfermera o médico, por lo que es muy poco probable que reciba más del que debiera.

No hay síntomas conocidos de sobredosis.

#### **Si tomó más PANTOP del que debiera**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

#### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

#### **HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

#### **OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

- **Reacciones alérgicas graves** (frecuencia rara pueden afectar hasta 1 de

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

cada 1.000 personas): hinchazón de lengua y/o garganta, dificultad para tragar, sarpullido (urticaria), dificultad para respirar, hinchazón de la cara de origen alérgico (edema de Quincke/angioedema), mareos intensos con latidos del corazón muy rápidos y sudoración abundante.

- **Alteraciones graves de la piel** (frecuencia no conocida; su frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles): puede notar uno o más de los siguientes- ampollas en la piel y un rápido deterioro de las condiciones generales, erosión (incluyendo ligero sangrado) de ojos, nariz, boca/labios o genitales o sensibilidad / erupción cutánea, particularmente en áreas de piel expuestas a la luz / al sol. También puede tener dolor en las articulaciones o síntomas similares a los de la gripe, fiebre, glándulas inflamadas (por ejemplo, en la axila) y los análisis de sangre pueden mostrar cambios en ciertos glóbulos blancos o enzimas hepáticas. (Síndrome de Stevens Johnson, síndrome de Lyell, Eritema multiforme), Lupus eritematoso cutáneo subagudo, Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Fotosensibilidad). Manchas circulares o en forma de diana de color ligeramente rojizo en el tronco, a menudo con ampollas en el centro, descamación, úlceras en boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos exantemas graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Exantema generalizado, temperatura corporal elevada y adenopatías (DRESS o hipersensibilidad a medicamentos).
- **Otras afecciones graves** (frecuencia no conocida): coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos (daño grave de las células del hígado, ictericia), o fiebre, sarpullido, aumento del tamaño de los riñones a veces con dolor al orinar o y dolor en la parte baja de la espalda (inflamación grave de los riñones), posiblemente pueda ocasionar un fallo renal.

Otros efectos adversos son:

**Frecuentes** (puede afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Inflamación de la pared de la vena y coágulos de sangre (tromboflebitis) en el lugar de inyección del medicamento
- Pólipos benignos en el estómago.

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

**Poco frecuentes** (puede afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Dolor de cabeza
- Vértigos
- Diarrea
- Sensación de mareo
- Vómitos
- Hinchazón y flatulencias (gases)
- Estreñimiento
- Boca seca
- Dolor y molestias en el abdomen
- Sarpullido en la piel, exantema, erupción
- Hormigueo
- Sensación de debilidad, de cansancio o de malestar general
- Alteraciones del sueño
- Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral

**Raras** (puede afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Alteración o ausencia completa del sentido del gusto
- Alteraciones de la visión tales como visión borrosa
- Urticaria
- Dolor de las articulaciones
- Dolor muscular
- Cambios de peso
- Aumento de la temperatura corporal
- Fiebre alta
- Hinchazón en las extremidades (edema periférico)
- Reacciones alérgicas
- Depresión
- Aumento del tamaño de las mamas en hombres.

**Muy raras** (puede afectar a 1 de cada 10.000 pacientes)

- Desorientación

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

- Alucinación, confusión (especialmente en pacientes con historial de estos síntomas)
- Sensación de hormigueo, pinchazos, adormecimiento
- Sensación de ardor o entumecimiento,
- Erupción cutánea, posiblemente con dolor en las articulaciones
- Inflamación del intestino grueso que causa diarrea acuosa persistente.
- Disfunción eréctil

Efectos adversos identificados a través de análisis de sangre:

**Poco frecuentes** (puede afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Aumento de las enzimas del hígado.

**Raras** (puede afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Aumento de la bilirrubina
- Aumento de la grasa en la sangre
- Caída brusca de los glóbulos blancos granulares de la circulación, asociado con fiebre alta.

**Muy raras** (puede afectar a 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reducción del número de plaquetas que podría producir sangrado o más hematomas de lo habitual
- Reducción del número de glóbulos blancos que podría conducir a infecciones más frecuentes
- Reducción anormal del balance entre el número de glóbulos rojos y blancos, así como de plaquetas.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Disminución del nivel de sodio, magnesio, calcio o potasio en sangre.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.**

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la**

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

## 5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

PANTOP 40 mg comprimidos recubiertos gastroresistentes: conservar en un lugar fresco y seco (entre 4°C y 25°C).

PANTOP I.V. 40 mg polvo liofilizado para inyectable: mantener a temperatura no mayor a 25°C

## 6- INFORMACIÓN ADICIONAL

### Fórmula:

*Cada comprimido recubierto gastroresistente de 40 mg, contiene:*

Pantoprazol Sódico Sesquihidrato	45,10 mg
<i>(Equivalente a Pantoprazol</i>	<i>40 mg)</i>
Carbonato de sodio anhidro	
Manitol	
Crospovidona	
Povidona K90	
Estearato de calcio	
Hipromelosa 2910	
Povidona K25	
Dióxido de titanio (E171)	
Óxido de hierro amarillo (E172)	
Propilenglicol	
Copolímero del ácido metacrílico-etilacrilato (1:1) dispersión 30%	
<i>(consiste en Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (1:1);</i>	
<i>Lauril sulfato de sodio; Polisorbato)</i>	
Trietilcitrate	
Agua purificada	
Tinta de impresión marrón (S-1-16530)	

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG



*(consiste de Shellac; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro;  
Óxido de hierro amarillo; Solución de amoníaco concentrada)*

***Cada frasco ampolla de polvo liofilizado para inyectable de 40 mg, contiene:***

Pantoprazol Sódico	42,30 mg
<i>(Equivalente a Pantoprazol</i>	<i>40 mg)</i>
Edetato disódico dihidratado	
Hidróxido de sodio	

### **Presentaciones:**

#### Comprimidos recubiertos gastroresistentes:

Envases conteniendo 5, 7, 14, 15, 21, 28, 30, 35, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos gastroresistentes, siendo la última presentación de uso hospitalario.

#### Polvo liofilizado para inyectable:

Envases conteniendo 1, 3, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 frascos ampollas con polvo liofilizado, siendo las 3 últimas presentaciones para uso exclusivo hospitalario.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 44.143.**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG

**ELABORADO EN:**

Comprimidos recubiertos gastroresistentes:

Takeda GmbH

Lehnitzstrasse 70-98 16515, Oranienburg, Alemania.

Polvo liofilizado para inyectable:

Takeda GmbH,

Singen Robert-Bosch Str. 8-78224, Singen, Alemania.

Importado por:

MONTE VERDE-S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

PANTO\_CO+INY\_PACTE\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Información para el paciente - EX-2024-34331644- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.22 07:06:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.22 07:06:32 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

**PANTOP®**  
**PANTOPRAZOL 40 mg**  
**Comprimidos recubiertos gastroresistentes – Vía Oral**

**PANTOP® I.V.**  
**PANTOPRAZOL 40 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa**

Industria Alemana

Venta Bajo Receta

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

***Cada comprimido recubierto gastroresistente de 40 mg, contiene:***

Pantoprazol Sódico Sesquihidrato <i>(Equivalente a Pantoprazol</i>	45,10 mg 40 mg)
Carbonato de sodio anhidro	10,00 mg
Manitol	42,70 mg
Crospovidona	50,00 mg
Povidona K90	4,00 mg
Estearato de calcio	3,20 mg
Hipromelosa 2910	19,00 mg
Povidona K25	0,38 mg
Dióxido de titanio (E171)	0,34 mg
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,03 mg
Propilenglicol	4,25 mg
Copolímero del ácido metacrílico-etilacrilato (1:1) dispersión 30% <i>(consiste en Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (1:1) 14,13 mg; Lauril sulfato de sodio 0,10 mg; Polisorbato 80 0,33 mg)</i>	14,56 mg
Trietilcitrate	1,45 mg
Agua purificada	9,00 mg
Tinta de impresión marrón (S-1-16530) <i>(consiste de Shellac 0,03615 mg; Óxido de hierro rojo 0,00875 mg; Óxido de hierro negro 0,00942 mg; Óxido de hierro amarillo 0,00086 mg; Solución de amoníaco concentrada 0,00081 mg)</i>	0,056 mg

***Cada frasco ampolla de polvo liofilizado para inyectable de 40 mg, contiene:***

Pantoprazol Sódico <i>(Equivalente a Pantoprazol</i>	42,30 mg 40 mg)
---	--------------------

Edetato disódico dihidratado	1,00 mg
Hidróxido de sodio	0,24 mg

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la bomba de protones.

Código ATC: A02BC02

## INDICACIONES

**Pantoprazol inyectable está indicado para uso en adultos para**

- Esofagitis por reflujo.
- Úlcera gástrica y duodenal.
- Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas.

**Pantoprazol comprimidos 40 mg está indicado para uso en adultos y adolescentes a partir de los 12 años para**

- Esofagitis por reflujo.

**Pantoprazol comprimidos 40 mg está indicado para uso en adultos para**

- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con terapia antibiótica adecuada en pacientes con *H. pylori* asociado a úlceras.
- Úlcera gástrica y duodenal.
- Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### Mecanismo de acción

Pantoprazol es un benzimidazol sustituido que inhibe la secreción de ácido clorhídrico en el estómago mediante un bloqueo específico de la bomba de protones de las células parietales.

Pantoprazol se convierte en su forma activa en el medio ácido de las células parietales donde inhibe a la enzima  $H^+/K^+$  ATPasa, es decir, en la etapa final de la producción de ácido clorhídrico en el estómago. La inhibición es dosis dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como la estimulada. En

la mayoría de los pacientes se alcanza el alivio de los síntomas en 2 semanas. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, el tratamiento con pantoprazol reduce la acidez en el estómago y por tanto, se produce un aumento de gastrina en proporción a la reducción de acidez. El aumento en gastrina es reversible. Como pantoprazol se une en una zona distal a la enzima a nivel del receptor celular, puede inhibir la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo tanto si se administra por vía intravenosa u oral.

## **Farmacodinamia**

Los valores de gastrina en ayunas se incrementan con pantoprazol. Durante el tratamiento a corto plazo estos valores no exceden, en la mayoría de los casos, del límite superior normal. Durante el tratamiento a largo plazo los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. No obstante, solamente en casos aislados se han observado incrementos excesivos. Como consecuencia, durante el tratamiento a largo plazo, se ha observado en un número mínimo de casos un incremento de leve a moderado en el número de células endocrinas específicas (ECL) en el estómago (de hiperplasia simple a adenomatosa). Sin embargo, según los estudios llevados a cabo hasta el momento, la formación de lesiones precursoras de carcinoide (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, que han sido descritas en experimentos animales, no se han encontrado en humanos.

Según los resultados obtenidos en estudios con animales, no se puede descartar la influencia sobre los parámetros endocrinos del tiroides, de un tratamiento a largo plazo con pantoprazol superior a un año.

Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

## **Farmacocinética**

### Farmacocinética general:

La farmacocinética no varía después de una administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la cinética de pantoprazol en plasma es prácticamente lineal después de la administración tanto oral como intravenosa.

### Absorción:

Pantoprazol se absorbe rápidamente, obteniéndose concentraciones elevadas en plasma incluso después de una única dosis oral de 20 mg. Se consiguen unas concentraciones séricas máximas entre 1-1,5 µg/ml en una media de aproximadamente 2,0-2,5 horas después de la administración, y estos valores permanecen constantes tras la administración múltiple.

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos con cubierta entérica fue de alrededor del 77%. La ingesta concomitante de alimento no influye sobre el AUC, la concentración sérica máxima y, por lo tanto, sobre la biodisponibilidad. Sólo la variabilidad del período de latencia se incrementará por la ingesta concomitante de alimento.

### Distribución:

La unión de pantoprazol a proteínas séricas es de alrededor del 98%. El volumen de distribución es de unos 0,15 l/kg.

### Metabolismo:

La sustancia se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. La principal ruta metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 con la posterior conjugación de sulfato. Otra ruta metabólica incluye la oxidación mediante la enzima CYP3A4.

### Eliminación:

La vida media terminal es de aproximadamente 1 hora y el aclaramiento de unos 0,1 l/h/kg. Se han registrado algunos casos de individuos con retraso en la eliminación. Debido a la unión específica de pantoprazol a las bombas de protones de la célula parietal, la vida media de eliminación no se correlaciona con su duración de acción más prolongada (inhibición de la secreción ácida).

La eliminación renal representa la principal vía de excreción (alrededor de un 80%) para los metabolitos de pantoprazol, el resto se excreta con las heces. El principal metabolito en suero y orina es desmetilpantoprazol que está conjugado con sulfato. La vida media del metabolito principal (alrededor de 1,5 h) no es mucho más larga que la de pantoprazol.

## **Farmacocinética en poblaciones especiales**

### Metabolizadores lentos:

A los pacientes que presentan una deficiencia funcional de la enzima CYP2C19 se les llama metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de pantoprazol probablemente es catalizado en su mayor parte por la enzima CYP3A4. Tras la administración de una dosis única de 40 mg de pantoprazol, el promedio del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo es alrededor de 6 veces mayor en metabolizadores lentos que en individuos con la enzima funcional CYP2C19 (metabolizadores extensivos). El promedio del pico de las concentraciones plasmáticas aumenta alrededor del 60%. Estas conclusiones no afectan a la posología de pantoprazol.

### Insuficiencia renal:

No se recomienda una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con deterioro de la función renal (incluyendo pacientes en diálisis). Como en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Solamente muy pequeñas cantidades de pantoprazol son dializadas. Aunque el principal metabolito presenta una vida media moderadamente prolongada (2 - 3 h), la excreción es, sin embargo, rápida y por eso no se produce acumulación.

### Insuficiencia hepática:

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según Child) los valores de vida media aumentan hasta 7-9 h y los valores AUC aumentan en un factor de 5-7, la concentración máxima en suero solamente se incrementa ligeramente, en un factor de 1,5 comparado con sujetos sanos.

### Edad avanzada:

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en AUC y  $C_{max}$  en voluntarios de edad avanzada, en comparación con voluntarios jóvenes.

### Niños:

Tras la administración de dosis únicas intravenosas de 0,8 o 1,6 mg/kg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 2 y los 16 años no se observó asociación significativa entre el aclaramiento de pantoprazol y la edad o el peso. Los valores de AUC y el volumen de distribución fueron proporcionales a los datos en adultos.

Tras la administración de dosis únicas orales de 20 mg o 40 mg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 5 y los 16 años, se observaron valores de AUC y  $C_{max}$  que estaban en el rango de los valores correspondientes en adultos.



## Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis durante dos años en ratas (que corresponde a un tratamiento de por vida para estos animales) se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, se hallaron papilomas de células escamosas en los estómagos de las ratas. El mecanismo que conduce a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazoles sustituidos ha sido investigado cuidadosamente, y se ha llegado a la conclusión de que es una reacción secundaria a los niveles séricos masivamente elevados de gastrina, que se presentan en la rata durante un tratamiento crónico a dosis altas.

En estudios de dos años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y ratones hembras y fue interpretado como debido a la alta tasa de metabolización hepática de pantoprazol.

De estudios de mutagenicidad, pruebas de transformación celular y de un estudio de unión al ADN, se concluye que pantoprazol no tiene poder genotóxico.

Se observó un ligero aumento de cambios neoplásicos en el tiroides en el grupo de ratas que recibieron las dosis más elevadas (200 mg/kg). La aparición de estas neoplasias está asociada con los cambios inducidos por pantoprazol en la degradación hepática de tiroxina en rata. Como la dosis terapéutica en hombres es baja, no se esperan efectos perjudiciales relacionados con las glándulas del tiroides.

En un estudio peri-postnatal de reproducción en ratas diseñado para evaluar el desarrollo óseo, se observaron signos de toxicidad en las crías (mortalidad, menor peso corporal medio, menor ganancia media de peso corporal y crecimiento óseo disminuido) con exposiciones ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos. Al final de la fase de recuperación, los parámetros óseos fueron similares en todos los grupos y los pesos corporales mostraron también una tendencia hacia la reversibilidad del efecto después de un periodo de recuperación sin medicación. Se observó un incremento de la mortalidad solamente en las crías de rata en el periodo anterior al destete (hasta 21 días de edad), lo que se estima que se corresponde con niños de hasta 2 años de edad. No está clara la relevancia de este hallazgo para la población pediátrica. No se observaron efectos adversos en un estudio peri-postnatal previo realizado en ratas a dosis de 3

mg/kg, ligeramente inferior en comparación con la dosis baja de 5 mg/kg administrada en el estudio referido anteriormente.

Las investigaciones no han revelado evidencia de alteraciones en la fertilidad o efectos teratogénicos.

Se investigó en rata la penetración a través de placenta, y se encontró un incremento en la gestación avanzada. Como resultado, la concentración de pantoprazol en el feto se eleva poco antes del nacimiento.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología de pantoprazol inyectable**

Pantoprazol inyectable deberá ser administrado por un profesional de la salud y bajo supervisión médica adecuada.

Sólo se recomienda la administración intravenosa de pantoprazol cuando la administración oral no es apropiada. Se dispone de datos sobre la administración intravenosa de hasta 7 días. Por lo tanto, tan pronto como sea posible la terapia oral, debe interrumpirse el tratamiento con pantoprazol IV e instaurar la administración de 40 mg de pantoprazol oral en su lugar.

#### Úlcera gástrica y duodenal, esofagitis por reflujo:

La dosis intravenosa recomendada es un frasco de 40 mg de pantoprazol al día.

#### Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas:

Para controlar a largo plazo el Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas, se deberá iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 80 mg de pantoprazol. Esta dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción ácida gástrica. En el caso administrar dosis superiores a 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos dosis diarias. De forma transitoria se podría administrar una dosis superior a 160 mg de pantoprazol, pero no se deberá utilizar más del tiempo necesario para conseguir un control adecuado de la secreción ácida.

En el caso de que sea necesario controlar rápidamente la secreción ácida, suele bastar con una dosis inicial de 160 mg de pantoprazol para que la secreción ácida gástrica descienda al rango deseado (< 10 mEq/h) antes de una hora en la mayoría de los pacientes.

El cambio de la formulación intravenosa a la oral debe hacerse tan pronto como la situación clínica del paciente lo permita.

### **Posología de pantoprazol comprimidos de 40 mg en adultos y adolescentes a partir de 12 años**

#### Esofagitis por reflujo:

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de pantoprazol al día) especialmente si no han respondido a otro tratamiento. Para el tratamiento de esofagitis por reflujo se requiere normalmente de un periodo de 4 semanas. Si esto no es suficiente, el alivio se alcanzará normalmente tras cuatro semanas más de tratamiento.

### **Posología de pantoprazol comprimidos de 40 mg en adultos**

#### Erradicación de *H. pylori* en combinación con dos antibióticos adecuados:

En los pacientes con úlcera duodenal y gástrica asociadas a *H. pylori*, la erradicación del microorganismo se logra con una terapia combinada. Se deberán tener en cuenta las guías locales oficiales (por ejemplo, recomendaciones nacionales) con respecto a la resistencia bacteriana y el uso adecuado y la prescripción de agentes antibacterianos. Dependiendo del patrón de resistencia pueden recomendarse las siguientes combinaciones para la erradicación de *H. pylori*

- a) 1 comprimido de pantoprazol dos veces al día  
+ 1000 mg de amoxicilina dos veces al día  
+ 500 mg de claritromicina dos veces al día
  
- b) 1 comprimido de pantoprazol dos veces al día  
+ 400-500 mg de metronidazol dos veces al día (o 500 mg de tinidazol)  
+ 250-500 mg de claritromicina dos veces al día
  
- c) 1 comprimido de pantoprazol dos veces al día  
+ 1000 mg de amoxicilina dos veces al día  
+ 400-500 mg de metronidazol dos veces al día (o 500 mg de tinidazol)

En la terapia combinada para la erradicación de la infección por *H. pylori*, el segundo comprimido de pantoprazol se deberá tomar 1 hora antes de la cena. En general, la terapia combinada se implementa durante 7 días y se puede prolongar más de 7 días hasta una duración total de dos semanas. Si para conseguir la curación de las úlceras se instala un tratamiento más prolongado con pantoprazol, se deberán tener en cuenta la posología recomendada para

las úlceras gástrica y duodenal.

Si la terapia combinada no se puede utilizar, por ejemplo, si el paciente da negativo en el test para *H. pylori*, se puede utilizar una terapia monodosis con pantoprazol con las siguientes dosis:

#### Tratamiento de úlcera gástrica:

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de pantoprazol al día) especialmente si no han respondido a otros tratamientos. Para el tratamiento de las úlceras gástricas normalmente se necesita un periodo de 4 semanas. Si esto no es suficiente, se suele conseguir la cura con un periodo de 4 semanas adicionales de tratamiento.

#### Tratamiento de úlcera duodenal:

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de pantoprazol al día) especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Normalmente la úlcera duodenal se cura a las 2 semanas. Si un periodo de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, en casi todos los casos se conseguirá la curación con 2 semanas más de tratamiento.

#### Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas:

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con enfermedades hipersecretoras patológicas incluyendo Síndrome de Zollinger Ellison debe iniciarse con una dosis diaria de 80 mg (2 comprimidos de pantoprazol de 40 mg). Esta dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción ácida gástrica. En el caso de administrarse dosis superiores a 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos dosis al día. De forma transitoria se podría administrar una dosis superior a 160 mg de pantoprazol, si fuera necesario.

La duración del tratamiento en el Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas no es limitada y debe adaptarse según necesidades clínicas.

### **Posología en poblaciones especiales**

#### Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pantoprazol 40 mg para solución inyectable en niños menores de 18 años. Por lo tanto, no se

recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

No se recomienda el uso de los comprimidos de pantoprazol en niños menores de 12 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son limitados en este grupo de edad

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave no deberá superarse una dosis de 20 mg de pantoprazol al día.

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol para la erradicación del *H. pylori*, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

En pacientes con deterioro de la función renal no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol para la erradicación del *H. pylori*, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol en estos pacientes.

## **Forma de administración**

Pantoprazol solución inyectable:

Se prepara una solución para inyección en 10 ml de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para su utilización inmediata. La solución preparada puede administrarse directamente o se puede administrar tras diluirla en una solución para inyección de 100 ml de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o con una solución para inyección de glucosa de 55 mg/ml (5%). Deberán utilizarse envases de vidrio o plástico para la dilución.

Tras la reconstitución, o reconstitución y dilución, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso de 12 horas.

Desde el punto de vista microbiológico el producto se deberá utilizar inmediatamente.

Pantoprazol no debe prepararse o mezclarse con otros disolventes diferentes a los especificados.

El medicamento se administrará por vía intravenosa durante 2-15 minutos.

El contenido del frasco ampolla es para un solo uso. Cualquier resto de producto que quede en el frasco ampolla o cualquier frasco ampolla en el cual se detecte un cambio en su aspecto visual (por ejemplo: si se observa turbidez o precipitaciones) deberá eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Pantoprazol comprimidos de 40 mg:

Vía oral.

Los comprimidos no deben masticarse ni partirse, y deben ser ingeridos enteros con algo de agua 1 hora antes de una de las comidas principales.

## **CONTRAINDICACIONES**

Pantoprazol está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al pantoprazol, a los benzimidazoles sustituidos, o a alguno de los componentes de la fórmula.

## **ADVERTENCIAS**

### **Enfermedad gástrica**

La respuesta sintomática a pantoprazol puede enmascarar los síntomas de una enfermedad gástrica y puede por lo tanto retrasar su diagnóstico. En presencia de cualquier síntoma de alarma (ej. pérdida de peso significativo no intencionado, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melena) y cuando se sospeche o se evidencie úlcera gástrica debe excluirse su malignidad.

Se considerará el seguimiento de las investigaciones si los síntomas persisten a pesar de un tratamiento adecuado.

### **Terapia combinada**

En el caso de terapia combinada, se debe tenerse en cuenta la información de prescripción de los medicamentos asociados.

### **Administración conjunta con inhibidores de la proteasa del VIH**

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico.

### **Administración conjunta con AINEs**

El uso de pantoprazol para la prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, debe estar restringido a pacientes que requieren tratamiento continuado con AINEs y presentan un elevado riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales.

Este elevado riesgo debe ser evaluado según factores de riesgo individuales, p.ej.: edad avanzada (> 65 años), antecedentes de úlcera gástrica o duodenal o sangrado en el tracto gastrointestinal superior.

### **Influencia en la absorción de vitamina B12**

Pantoprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de la secreción de ácido, podría reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto deberá tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo de reducción de la absorción de esta vitamina, o en caso de que se observen síntomas clínicos al respecto.

### **Tratamiento a largo plazo**

En tratamientos a largo plazo, especialmente cuando excedan un periodo de 1 año, los pacientes deberán permanecer bajo una vigilancia regular.

### **Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias**

El tratamiento con pantoprazol puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como *Salmonella*, *Campylobacter* y *C. difficile*.

### **Hipomagnesemia**

En raras ocasiones Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como pantoprazol, durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos

tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. La hipomagnesemia puede producir hipocalcemia y/o hipopotasemia. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP. Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden producir hipomagnesemia (por ejemplo, los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

### **Fracturas óseas**

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

### **Reacciones adversas cutáneas graves (RACGs)**

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACGs) en relación con el uso de pantoprazol con frecuencia desconocida, entre las que se incluyen el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica y sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Los pacientes deben recibir información sobre los signos y los síntomas, además de someterse a una estricta supervisión de posibles reacciones cutáneas.

Si se refieren signos y síntomas indicativos de estas reacciones, debe detenerse el tratamiento con pantoprazol inmediatamente y considerarse un tratamiento alternativo.

### **Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)**



Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con pantoprazol. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

### **Interferencia con pruebas para tumores neuroendócrinos**

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con pantoprazol se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial o por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **PRECAUCIONES**

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática grave, durante el período de tratamiento con pantoprazol, deberán monitorizarse regularmente las enzimas hepáticas especialmente en el uso a largo plazo. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas debe suspenderse el tratamiento.

### **Interacciones**

#### Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH:

Debido a una profunda y larga duración de la inhibición de la secreción ácida gástrica, pantoprazol puede interferir en la absorción de otros medicamentos en los casos en que el pH gástrico es un factor importante para la biodisponibilidad oral, por ejemplo: algunos azoles antifúngicos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos tales como erlotinib.

#### Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol e inhibidores de la proteasa del VIH, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico.

En caso de que no pueda evitarse la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con inhibidores de la bomba de protones, se recomienda una estrecha supervisión médica (por ejemplo, carga viral). No debe superarse la dosis de 20 mg de pantoprazol al día. También podría requerirse un ajuste de la dosis administrada de los inhibidores de la proteasa del VIH.

#### Anticoagulantes cumarínicos (fenprocumon o warfarina):

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumon no afecta a la farmacocinética de la warfarina, del fenprocumon o a la razón internacional normalizada (RIN). Aunque se ha notificado algún caso de aumento en la RIN y del tiempo de protombina en pacientes que toman IBPs conjuntamente con warfarina o fenprocumon. Los aumentos en la RIN y en el tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anómalas e incluso la muerte. Los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumon deben estar bajo supervisión médica debido a dichos aumentos en la RIN y el tiempo de protrombina.

#### Metotrexato:

Se ha notificado que el uso concomitante de altas dosis de metotrexato (por ejemplo, 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones, incrementa los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto, cuando se utilizan altas dosis de metotrexato, por ejemplo, cáncer y psoriasis, puede ser necesaria una retirada temporal de pantoprazol.

#### Otros estudios de interacciones:

Pantoprazol se metaboliza exhaustivamente en el hígado mediante el sistema enzimático citocromo P450. La principal ruta metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 y otras rutas metabólicas incluida la oxidación mediante la enzima CYP3A4.

Los estudios de interacción con fármacos que se metabolizan igualmente mediante estas rutas metabólicas, como carbamacepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol, no mostraron interacciones clínicas significativas.

No se puede descartar que se produzca una interacción entre el pantoprazol y los medicamentos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático.

Los resultados de estudios sobre un registro de interacciones demuestran que pantoprazol no tiene efecto sobre el metabolismo de sustancias activas metabolizadas mediante las enzimas CYP1A2 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con p-glicoproteínas asociadas a la absorción de digoxina.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

También se han realizado estudios de interacción administrando pantoprazol de forma concomitante con antibióticos (claritromicina, metronidazol y amoxicilina). No se han hallado interacciones clínicamente significativas.

#### Medicamentos que inhiben o inducen la enzima CYP2C19:

Los inhibidores de la enzima CYP2C19 como la fluvoxamina pueden aumentar la exposición sistémica al pantoprazol. Se debe considerar una reducción en la dosis para los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de pantoprazol o en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

Los medicamentos inductores de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 como rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los IBPs que son metabolizados a través de estos sistemas enzimáticos.

#### Pruebas de laboratorio:

Se han detectado casos de falsos positivos para tetrahidrocanabinol (THC) en algunos análisis de orina en los pacientes que reciben pantoprazol. Se debería plantear el uso de un método de confirmación alternativo para verificar los resultados positivos.

### **Embarazo**

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1000 resultados de embarazos) que indican que no existen malformaciones fetales/neonatales por toxicidad con pantoprazol.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, no se recomienda tomar pantoprazol durante el embarazo.

### **Lactancia**

Se desconoce si pantoprazol se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha mostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. No existen datos suficientes sobre la excreción de pantoprazol en la leche materna, aunque se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. No puede excluirse que exista un riesgo para los recién nacidos/bebes. Por lo tanto, la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con pantoprazol deberá tomarse en función del beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **Fertilidad**

No existe evidencia de alteraciones en la fertilidad después de la administración de pantoprazol en estudios con animales.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Pantoprazol no tiene ninguna influencia o ésta es insignificante sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas.

Pueden aparecer reacciones adversas tales como vértigos y trastornos de la visión. En ese caso los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Puede esperarse que aproximadamente un 5% de los pacientes presenten reacciones adversas a medicamentos (RAMs).

En la tabla siguiente, las reacciones adversas notificadas con pantoprazol se agrupan según la siguiente clasificación de frecuencias.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

No es posible aplicar ninguna frecuencia de Reacción Adversa para todas las reacciones adversas notificadas tras la experiencia posterior a la comercialización, por lo que se mencionan como frecuencia “no conocida”.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en estudios clínicos publicados y experiencia posterior a la comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Agranulocitosis.
	Muy raras	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas y shock anafiláctico).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hiperlipidemia y elevación de los lípidos (triglicéridos, colesterol), cambios de peso
	No conocida	Hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia*, hipopotasemia*.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos del sueño.
	Raras	Depresión (y todos los agravamientos)
	Muy raras	Desorientación (y todos los agravamientos).
	No conocida	Alucinación, confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como el agravamiento de estos síntomas en caso de que ya existan previamente).
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, vértigos.
	Raras	Alteraciones del gusto.
	No conocida	Parestesia.
Trastornos oculares	Raras	Trastornos de la visión / visión borrosa.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos).
	Poco frecuentes	Diarrea, náuseas / vómitos, distensión abdominal y meteorismo, estreñimiento, sequedad de boca, molestias y dolor abdominal.
	No conocida	Colitis microscópica.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas, $\gamma$ -GT).
	Raras	Aumento de la bilirrubina
	No conocida	Lesión hepatocelular, ictericia, fallo hepatocelular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Sarpullido/exantema / erupción, prurito.
	Raras	Urticaria; angioedema.
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (NET), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo subagudo
Trastornos musculoesqueléticos y	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral.

del tejido conjuntivo	Raras	Artralgia, mialgia.
	No conocida	Espasmos musculares <sup>+</sup>
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Nefritis túbulo intersticial (con posible progresión a fallo renal).
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Ginecomastia.
	No conocida	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Tromboflebitis en el lugar de la inyección.
	Poco frecuentes	Astenia, fatiga y malestar.
	Raras	Aumento de la temperatura corporal, edema periférico.

\* Hipocalcemia y/o hipopotasemia puede estar relacionada con la aparición de hipomagnesemia.

<sup>+</sup> Espasmos musculares como una consecuencia de la alteración de electrolitos.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

## SOBREDOSIS

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

Exposiciones sistémicas de hasta 240 mg, administrados por vía intravenosa durante 2 minutos, fueron bien toleradas.

Pantoprazol no se dializa fácilmente debido a su amplia unión a proteínas plasmáticas.

En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, no se hacen recomendaciones terapéuticas específicas, aparte del tratamiento sintomático y de apoyo.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

**CONSERVACIÓN:**

PANTOP 40 mg comprimidos recubiertos gastroresistentes: conservar en un lugar fresco y seco (entre 4°C y 25°C).

PANTOP I.V. 40 mg polvo liofilizado para inyectable: mantener a temperatura no mayor a 25°C

**PRESENTACIONES:**

Comprimidos recubiertos gastroresistentes:

Envases conteniendo 5, 7, 14, 15, 21, 28, 30, 35, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos gastroresistentes, siendo la última presentación de uso hospitalario.

Polvo liofilizado para inyectable:

Envases conteniendo 1, 3, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 frascos ampollas con polvo liofilizado, siendo las 3 últimas presentaciones para uso exclusivo hospitalario.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 44.143.**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:**

Comprimidos recubiertos gastroresistentes:

Takeda GmbH

Lehnitzstrasse 70-98 16515, Oranienburg, Alemania.

Polvo liofilizado para inyectable:

Takeda GmbH,

Singen Robert-Bosch Str. 8-78224, Singen, Alemania.

Importado por:

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



MASTANDREA Maria Del Carmen  
CUIL 27928841370

PANTO\_CO+INY\_PROSP\_DB\_V01\_AEMPS\_ABR 23+\_ANMAT\_JUL 23\_ARG





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto - EX-2024-34331644- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.22 07:06:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.22 07:06:16 -03:00