

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO 20 mg

ZOLTUM Comprimidos con recubrimiento Cubierta Entérica de 20 mg y 40 mg.
Pantoprazol

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
25 MAYO 2012	
N° Ref.:	RF 318817/11
N° Registro:	F-19451/12
Firma Profesional:	NJV

FARMACOLOGÍA:

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

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el canalículo secretor 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 a la estimulada. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H₂, el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago y por tanto, un aumento de gastrina proporcional a la reducción de acidez. El aumento en gastrina es reversible.

Como pantoprazol se une a la enzima en una zona distal a nivel del receptor celular, puede afectar a 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 como oral.

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 animales de experimentación, no se han encontrado en humanos.

Según los resultados de los estudios llevados a cabo en animales, no puede descartarse totalmente la influencia de un tratamiento a largo plazo superior a 1 año con pantoprazol sobre los parámetros endocrinos del tiroides.

FARMACOCINÉTICA:

Pantoprazol se absorbe rápidamente, obteniéndose concentraciones elevadas en plasma incluso después de una única dosis oral de 40 mg. Se consiguen unas concentraciones séricas máximas entre 2-3 µg/mL en una media de aproximadamente 2,5 horas después de la administración, y estos valores permanecen constantes tras la administración múltiple. El volumen de distribución es de unos 0,15 L/Kg y el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 20 mg

aclaramiento es de alrededor de 0,1 $\mu\text{L/h/kg}$. La vida media final es de aproximadamente 1 hora. Se han registrado casos de individuos con eliminación retrasada.

Debido a la activación específica de pantoprazol en las células parietales, la vida media de eliminación no se correlaciona con su duración de acción más prolongada (inhibición de la secreción ácida).

Los valores farmacocinéticos no varían 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, tanto tras la administración oral como intravenosa.

La unión de pantoprazol a proteínas séricas es de alrededor del 98%. Pantoprazol se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. 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 plasma 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.

Biodisponibilidad:

Pantoprazol se absorbe totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos 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.

Características en pacientes/grupos especiales de sujetos:

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

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

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en AUC y Cmax en voluntarios de edad avanzada, en comparación con voluntarios jóvenes.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 20 mg

COMPOSICIÓN:**Cada comprimido con recubrimiento entérico ~~recubierto~~ de 20 mg contiene:**

Pantoprazol 20,000 mg
Lactosa, Crospovidona, Carbonato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Chroma seal, Copolímero del ácido metacrílico, Citrato de trietilo, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de titanio.

Cada comprimido con recubrimiento entérico ~~recubierto~~ de 40 mg contiene:

Pantoprazol 40,000 mg
Lactosa, Crospovidona, Carbonato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Chroma seal, Copolímero del ácido metacrílico, Citrato de trietilo, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de titanio

INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS:**Pantoprazol Comprimidos con recubrimiento ~~Cubierta~~ Entérica ~~de~~ 20 mg:****Alivio de síntomas gastrointestinales que requieran reducción de la secreción ácida. Tratamiento de mantención en pacientes recuperados de una esofagitis por reflujo.**

- ~~Tratamiento de la enfermedad por reflujo leve y síntomas asociados (p.ej.: pirosis, regurgitación ácida, dolor al tragar).~~
- ~~Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la esofagitis por reflujo.~~
- ~~Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs.~~

Pantoprazol Comprimidos con recubrimiento ~~Cubierta~~ Entérica ~~de~~ 40 mg:

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.
- Esofagitis por reflujo gastroesofágico moderado ~~y grave~~ a severo.
- Erradicación del Helicobacter Pylori en combinación con tratamiento de antibióticos adecuados.
- ~~Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hiposecretoras patológicas.~~

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a pantoprazol o a alguno de los excipientes.

En pacientes con deterioro severo de la función hepática.**INTERACCIONES:**

Pantoprazol puede reducir la absorción de fármacos cuya biodisponibilidad es pH-dependiente (por ej. ketoconazol).

Pantoprazol se metaboliza en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450. No puede excluirse una interacción de pantoprazol con otros fármacos y compuestos que se metabolizan mediante el mismo sistema enzimático. Sin embargo,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 20 mg

no se observaron interacciones clínicamente significativas en ensayos específicos realizados con diversos fármacos o compuestos de este tipo, como: carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipino, fenitoína, piroxicam, teofilina y contraceptivos orales.

Aunque en los estudios de farmacocinética clínica no se han observado interacciones durante la administración concomitante de fenprocumón o warfarina, se han notificado casos aislados de cambios en el INR (International Normalized Ratio) en la etapa postcomercialización. Por esta razón, se aconseja monitorizar al paciente en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, realizando determinaciones del tiempo de protrombina/INR cuando se inicie el tratamiento con pantoprazol, cuando se interrumpa el mismo o cuando no se tome regularmente.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción en humanos administrando pantoprazol concomitantemente con los antibióticos respectivos claritromicina, metronidazol y amoxicilina). No se hallaron interacciones clínicamente relevantes.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

Los datos de los estudios no clínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no revelan un riesgo especial para seres humanos.

En un estudio de carcinogénesis llevado a cabo durante 2 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 el tratamiento crónico.

En los estudios a 2 años, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y en ratones hembras y se interpretó que se debía a la alta tasa de metabolización hepática de pantoprazol. De los estudios de mutagenicidad, ensayos de transformación celular y de un estudio de unión al ADN, se concluye que pantoprazol no tiene potencial genotóxico.

Se observó un ligero aumento de cambios neoplásicos en el tiroides en el grupo de ratas que recibieron las dosis más elevadas. La aparición de estas neoplasias está asociada con los cambios inducidos por pantoprazol en la degradación de tiroxina en el hígado de la rata. Como la dosis terapéutica en el hombre es baja, no se esperan efectos secundarios en las glándulas tiroideas. Las investigaciones no han revelado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 20 mg

evidencias de alteraciones en la fertilidad o efectos teratogénicos. Se investigó en rata el paso de pantoprazol a través de placenta, detectándose un incremento en la gestación avanzada. Como resultado, la concentración de pantoprazol en el feto se eleva poco antes del nacimiento.

Embarazo y Lactancia:

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. En estudios de reproducción en animales se observaron ligeros signos de toxicidad fetal a dosis superiores a 5 mg/Kg.

No hay información sobre la excreción de pantoprazol por la leche materna.

Pantoprazol únicamente deberá utilizarse si el beneficio para la madre se considera mayor que el riesgo potencial para el feto o lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Pantoprazol no está indicado en enfermedades gastrointestinales leves tales como dispepsia nerviosa.

Antes del tratamiento debe ser excluida la posibilidad de úlcera gástrica maligna o enfermedad maligna del esófago, ya que el tratamiento con pantoprazol puede aliviar los síntomas de úlceras malignas y, de esta forma, retrasar su diagnóstico.

El diagnóstico de esofagitis por reflujo debe ser confirmado por endoscopia.

Hasta la fecha no hay experiencia de tratamiento en niños.

En pacientes con ~~síndrome de Zollinger Ellison y otras~~ enfermedades hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, pantoprazol, como todos los medicamentos que inhiben la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta si se observan síntomas clínicos característicos.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, y en caso de un aumento de éstas, se debe interrumpir el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según lo siguiente: Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 20 mg

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros: leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, flatulencia.

Poco frecuentes: náuseas, vómitos.

Raros: sequedad de boca.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raros: edema periférico.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: lesión hepatocelular severa manifestada en forma de ictericia con o sin insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raros: reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico.

Exploraciones complementarias:

Muy raros: incremento de los valores de las enzimas hepáticas (transaminasas, ã-GT), incremento de los niveles de triglicéridos, fiebre.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raros: artralgia.

Muy raros: mialgia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: vértigo, trastornos de la visión (visión borrosa).

Trastornos psiquiátricos:

Muy raros: depresión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raros: nefritis intersticial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: reacciones alérgicas como prurito y exantema cutáneo.

Muy raros: urticaria, angioedema, reacciones cutáneas severas tales como síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, síndrome de Lyell, fotosensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se han notificado casos de sobredosis en humanos.

Dosis de hasta 240 mg i.v. administrados durante 2 minutos, fueron bien toleradas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 20 mg

En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, se seguirán las pautas habituales para el tratamiento de intoxicación.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**Pantoprazol Comprimidos con recubrimiento ~~Cubierta~~ Entéricoa 20 mg:**

~~Enfermedad por reflujo leve y síntomas asociados (p.ej.: pirosis, regurgitación ácida, dolor al tragar):~~

La dosis oral recomendada es de 20 mg de pantoprazol al día. El alivio de los síntomas generalmente se logra después de un período de 2 a 4 semanas. La curación de la esofagitis asociada requiere generalmente un período de 4 semanas de tratamiento. Si no fuera suficiente, la curación se conseguirá, normalmente, después de un período adicional de 4 semanas. En pacientes en los cuales se ha conseguido el control o alivio de los síntomas, la reaparición de los mismos puede ser controlada con un régimen de tratamiento "a demanda" de 20 mg/día cuando sea necesario. En los pacientes en los que no se haya conseguido el adecuado control de los síntomas con el tratamiento "a demanda", se valorará el paso a un tratamiento continuo.

Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la esofagitis por reflujo:

Para el tratamiento a largo plazo se recomienda una dosis de mantenimiento de 20 mg de pantoprazol al día, aumentándose a 40 mg de pantoprazol al día si se produjera una recaída. Para este caso puede utilizarse Pantoprazol 40 mg. Después de la curación de las recaídas puede de nuevo reducirse la dosis a 20 mg de pantoprazol.

~~Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs:~~

~~La dosis oral recomendada es de un comprimido de 20 mg de pantoprazol al día.~~

Los comprimidos de Pantoprazol 20 mg no deben masticarse ni triturarse, y deben ser ingeridos enteros, con agua, 1 hora antes del desayuno.

Pantoprazol Comprimidos con recubrimiento ~~Cubierta~~ Entéricoa 40 mg:

Para el tratamiento de úlcera duodenal y gástrica y esofagitis por reflujo:

La dosis recomendada es de 40 mg de pantoprazol al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (80 mg de pantoprazol) al día, especialmente si no han respondido a otros fármacos.

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con enfermedades hipersecretoras patológicas, ~~incluyendo síndrome de Zollinger-Ellison:~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLTUM COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 20 mg

Debe iniciarse 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 de administrarse dosis superiores a 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos tomas al día. De forma transitoria se puede 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.

En caso de insuficiencia hepática grave:

La dosis debe ajustarse a 40 mg de pantoprazol cada dos días.

En pacientes con insuficiencia hepática grave:

Las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, y en caso de un aumento de éstas, se debe interrumpir el tratamiento.

La dosis diaria de 40 mg de pantoprazol no debe excederse en pacientes de edad avanzada o en aquellos con deterioro de la función renal.

Los comprimidos de Pantoprazol 40 mg no deben masticarse ni triturarse, y deben ser ingeridos enteros, con agua, 1 hora antes del desayuno. Si para conseguir la curación de las úlceras se instaura un tratamiento adicional con pantoprazol, debe tenerse en cuenta la posología recomendada para úlceras gástricas y duodenales.

La úlcera duodenal cicatriza generalmente en 2 semanas. Si el periodo de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, la cicatrización se produce, en casi todos los casos, en otras 2 semanas.

Para el tratamiento de úlceras gástricas y esofagitis por reflujo se requiere, generalmente, un periodo de 4 semanas. Si no fuera suficiente, la curación se conseguirá, normalmente, en otras 4 semanas.

PRESENTACIÓN:

Comprimidos con recubrimiento cubierta entérica de 20 mg: Envases conteniendo X comprimidos

Comprimidos con recubrimiento cubierta entérica de 40 mg: Envases conteniendo X comprimidos

