



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **4945**

BUENOS AIRES, 31 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007297-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NYCOMED S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PANTOP 20 / PANTOPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 20 mg, autorizado por el Certificado N° 46.657.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4945

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 28, desglosando de fojas 2 a 10, para la Especialidad Medicinal denominada PANTOP 20 / PANTOPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 20 mg, propiedad de la firma NYCOMED S.A., anulando los anteriores.

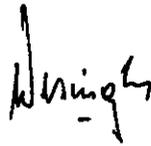
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.657 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007297-13-1

DISPOSICIÓN N° 4945

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4945



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria alemana

PANTOP® 20

PANTOPRAZOL 20 mg

Comprimidos gastrorresistentes

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido gastrorresistente contiene:

Pantoprazol sódico sesquihidrato (equivalente a Pantoprazol 20 mg).....	22,57 mg
Carbonato de sodio anhidro.....	5,00 mg
Manitol.....	21,33 mg
Crospovidona.....	25,00 mg
Polivinilpirrolidona K90.....	2,00 mg
Estearato de calcio.....	1,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	11,88 mg
Polivinilpirrolidona K25.....	0,24 mg
Dióxido de titanio.....	0,21 mg
Oxido Férrico amarillo.....	0,02 mg
Propilenglicol.....	2,66 mg
Eudragit L30 D55.....	8,18 mg
Citrato de trietilo.....	0,82 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

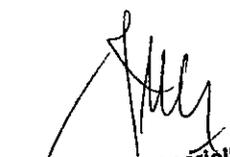
Inhibidor de la secreción de ácido clorhídrico gástrico por acción selectiva sobre la bomba de protones de las células parietales.

INDICACIONES CLÍNICAS

Tratamiento del reflujo gastroesofágico leve y de los síntomas asociados (pirosis, regurgitación ácida, dolor al tragar).

Tratamiento a largo plazo y prevención de las recidivas de la esofagitis por reflujo.

Profilaxis de las úlceras gastroduodenales provocadas por el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos no selectivos (AINEs no selectivos) en pacientes que requieren un tratamiento continuado con estos fármacos.


 Dr. Julio Annarriello
 Gerencia de Asuntos Científicos
 TAKEDA PHARMA S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El pantoprazol es un benzimidazol sustituido que inhibe la secreción de ácido clorhídrico en el estómago por una acción específica sobre la bomba de protones de las células parietales.

El pantoprazol es convertido en su forma activa en los canalículos ácidos de las células parietales, donde inhibe 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 basal como a la estimulada. A semejanza de otros inhibidores de la bomba de protones e inhibidores de los receptores H_2 , el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez gástrica y consecuentemente un aumento de la gastrina proporcional a la reducción de la acidez. El incremento de la gastrina es reversible. Como el pantoprazol se liga con la enzima lejos del nivel de los receptores celulares, la sustancia puede inhibir la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación producida por otros compuestos (acetilcolina, histamina, gastrina). El efecto es similar tanto si el producto es administrado por vía oral como por vía intravenosa.

Los valores de gastrina en ayunas se incrementan con la administración de pantoprazol. Con el uso a corto plazo, en la mayoría de los casos, no exceden el límite normal superior. Durante el tratamiento a largo plazo, los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. Sin embargo, un incremento excesivo se produce solamente en casos aislados. Consecuentemente, se observó en un pequeño número de casos, un incremento leve a moderado de la cantidad de células endócrinas específicas (ECL) en el estómago, durante el tratamiento a largo plazo (desde hiperplasia simple a adenomatosa). No obstante, de acuerdo con los estudios efectuados hasta el presente, la formación de precursores carcinoideos (hiperplasia atípica) o de carcinoideos gástricos, tal como fueron observados en estudios realizados en animales, no han sido observados en seres humanos.

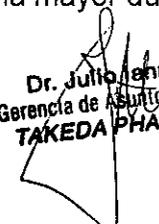
De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios efectuados en animales, no puede descartarse una influencia de un tratamiento con pantoprazol de más de un año de duración en los parámetros endócrinos de la tiroides.

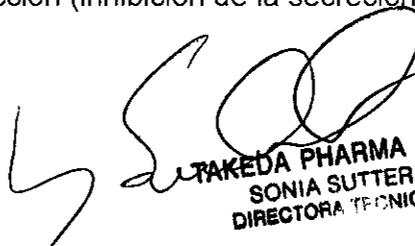
FARMACOCINÉTICA

Farmacocinética general

El pantoprazol se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima ya se alcanza después de la administración oral de una dosis única de 20 mg.

En promedio, aproximadamente 2,0-2,5 horas después de la administración, se alcanzan las concentraciones séricas máximas del orden de 1-1,5 mcg/mL, y estos valores permanecen constantes después de la administración de dosis repetidas. El volumen de distribución es de alrededor de 0,15 L/kg y el aclaramiento es de aproximadamente 0,1 L/h/kg. La vida media terminal es de alrededor de 1 hora. Hubo pocos casos en los que se observó un retardo en la eliminación. Debido a la ligadura específica del pantoprazol con las bombas de protones de la célula parietal la vida media de eliminación no se correlaciona con la mayor duración de la acción (inhibición de la secreción ácida).


Dr. Julio Annarullo
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



La farmacocinética no varía después de la administración única o repetida del preparado. Con un rango de dosis que varía entre 10 y 80 mg, la cinética plasmática de pantoprazol es lineal, tanto después de la administración por vía oral como por vía intravenosa.

La unión de pantoprazol a las proteínas plasmáticas es alrededor del 98%. El fármaco es casi exclusivamente metabolizado en el hígado.

La eliminación renal representa la vía de excreción más importante para los metabolitos de pantoprazol (alrededor del 80%); el resto se excreta por las heces.

El metabolito principal, tanto en el plasma como en la orina, es el desmetilpantoprazol, el que se halla conjugado con sulfato. La vida media del metabolito principal (alrededor de 1,5 h) no es mucho mayor que la del pantoprazol.

Biodisponibilidad

Por vía oral el pantoprazol se absorbe completamente. La biodisponibilidad absoluta del comprimido es de alrededor del 77%. La ingestión simultánea de alimento no tuvo influencia sobre el AUC, la concentración sérica máxima y por lo tanto la biodisponibilidad. Sólo se retardará, en forma variable, el tiempo necesario para alcanzar dichos valores farmacocinéticos si el preparado se ingiere simultáneamente con alimentos.

Características propias de pacientes o poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No es necesaria la reducción de la dosis cuando el pantoprazol es administrado a pacientes con función renal disminuida (incluyendo pacientes en diálisis). Como sucede en individuos sanos, la vida media del pantoprazol es corta. Sólo pequeñas partes del pantoprazol pueden ser dializadas. Aunque el metabolito principal tiene una vida media moderadamente más prolongada (2-3 h), la excreción es aún rápida y por consiguiente no se produce acumulación.

Insuficiencia hepática:

Si bien en los pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según Child) la vida media aumentó entre 7 y 9 horas y los valores del AUC se incrementaron de 3 a 5 veces, la concentración sérica máxima sólo se elevó ligeramente (1,3 vez) en comparación con individuos sanos.

Ancianos:

En voluntarios de edad avanzada se observó un ligero aumento del AUC y de la C_{max} en comparación con los valores observados en sujetos más jóvenes, lo que no reviste importancia clínica.

Niños:

Luego de la administración por vía oral de dosis únicas de 20 a 40 mg de pantoprazol, a niños con edades comprendidas entre 5 y 16 años, el AUC y la C_{max} se situaron en el rango de valores correspondientes a los adultos.

Después de la administración por vía intravenosa de dosis únicas de 0,8 o 1,6 mg/kg de pantoprazol, a niños con edades comprendidas entre 2 y 16 años, no se encontró una asociación significativa entre el aclaramiento del pantoprazol y

Dr. Julio Iannaruto
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

la edad o peso corporal. El AUC y el volumen de distribución estuvieron en concordancia con los datos hallados en los adultos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años:

Tratamiento del reflujo gastroesofágico leve y de los síntomas asociados (pirosis, regurgitación ácida, dolor al tragar).

La dosis diaria recomendada es de 1 comprimido gastrorresistente de PANTOP® 20 por día. El alivio de los síntomas se logra, por lo general, al cabo de 2-4 semanas. Habitualmente se requiere un período de tratamiento de 4 semanas para la curación de la esofagitis asociada. Si este lapso no fuera suficiente, la curación habitualmente se obtendrá prolongando el tratamiento durante 4 semanas más.

Apenas se logre el alivio de los síntomas, cualquier reaparición de los mismos podrá ser controlada, en caso necesario, administrando 1 comprimido gastrorresistente de PANTOP® 20 por día, según el requerimiento del paciente (tratamiento a demanda). Si fuera imposible mantener un control adecuado de los síntomas mediante un tratamiento a demanda, se deberá considerar el reemplazo del mismo por un tratamiento prolongado.

Tratamiento prolongado y profilaxis de las recidivas en la esofagitis por reflujo:

Para el tratamiento prolongado se recomienda una dosis de mantenimiento de 1 comprimido gastrorresistente de PANTOP® 20 por día, aumentando a 40 mg de pantoprazol por día si se produce una recidiva. Para estos casos se recomienda el empleo de PANTOP® comprimidos gastrorresistentes. Una vez lograda la curación de la recidiva, la dosis puede ser reducida a 20 mg de pantoprazol.

Adultos:

Profilaxis de las úlceras gastroduodenales provocadas por el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos no selectivos (AINEs no selectivos) en pacientes de riesgo que requieren un tratamiento continuado con estos fármacos.

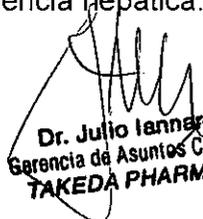
La dosis recomendada es de 1 comprimido gastrorresistente de PANTOP® 20 por día.

Niños menores de 12 años:

No se recomienda la administración de PANTOP 20 a niños menores de 12 años de edad debido a que la información disponible para este grupo es limitada.

Posología en poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática:


Dr. Julio Iannacchello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.




TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe sobrepasarse la dosis diaria de 20 mg de pantoprazol.

Ancianos:

No es necesario efectuar ajustes en la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos con alteraciones de la función renal.

Instrucciones generales sobre la forma de administración:

Los comprimidos gastrorresistentes de PANTOP® 20 deben ingerirse enteros, con un poco de líquido, sin masticarlos ni partirlos, antes de cualquier comida.

CONTRAINDICACIONES

PANTOP® 20 no debe administrarse en casos de hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Como sucede con otros inhibidores de la bomba de protones, el pantoprazol no debe administrarse concomitantemente con atazanavir. (Ver: Interacciones medicamentosas).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En pacientes con insuficiencia hepática grave deberán monitorizarse regularmente las enzimas hepáticas durante el tratamiento con pantoprazol, especialmente en los tratamientos prolongados. En caso de aumento de las enzimas hepáticas deberá interrumpirse el tratamiento con PANTOP® 20.

El uso de PANTOP® 20 en la profilaxis de las úlceras gastroduodenales, provocadas por el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides no selectivos (AINEs no selectivos), debe limitarse a los pacientes que requieren un tratamiento continuado con estos fármacos y que presenten un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales.

El riesgo aumentado deberá ser evaluado teniendo en consideración los factores de riesgo individuales, p.ej.: edad avanzada (> 65 años), antecedentes de úlcera gástrica, úlcera duodenal o hemorragias en el tracto digestivo superior.

Como sucede con todos los fármacos inhibidores de la acidez gástrica, la administración de pantoprazol puede provocar un cuadro de malabsorción de la vitamina B₁₂ (cianocobalamina) debido a la hipo o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta especialmente en tratamientos prolongados en pacientes que presentan factores especiales de riesgo para desarrollar un cuadro de malabsorción de la vitamina B₁₂ o que tienen reducidas las reservas de dicha vitamina.

En los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando exceden períodos de 1 año de duración, los pacientes deben vigilarse regularmente.

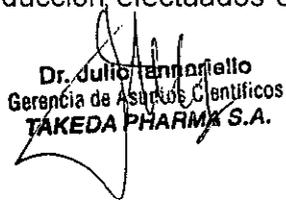
Nota:

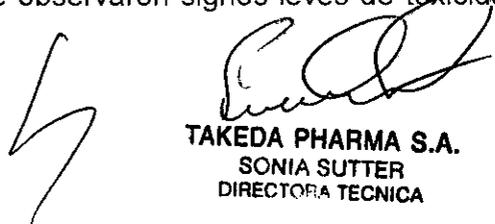
Antes de comenzar el tratamiento con pantoprazol debe descartarse una enfermedad maligna de esófago o de estómago debido a que la terapia con pantoprazol puede también aliviar las molestias de estas enfermedades malignas y en consecuencia retrasar el diagnóstico.

Los pacientes que no respondan al tratamiento después de 4 semanas deberán estudiarse exhaustivamente.

Embarazo y lactancia:

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. En estudios de reproducción, efectuados en animales se observaron signos leves de toxicidad


Dr. Julio Annarjello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

fetal con dosis superiores a 5 mg/kg. No se dispone de información en seres humanos sobre la excreción de pantoprazol en la leche materna.

Los comprimidos gastrorresistentes de PANTOP® 20 sólo deben ser utilizados cuando el beneficio para la madre sea considerado mayor que el riesgo potencial para el feto o el recién nacido.

Empleo en pediatría:

No se recomienda la administración del preparado a niños menores de 12 años de edad debido a que la información disponible para este grupo es limitada.

Empleo en geriatría:

No es necesario efectuar ajustes en la dosis en pacientes ancianos o en aquellos con alteraciones de la función renal. La edad avanzada (>65 años) representa un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. (Ver: "Precauciones y advertencias").

Capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias:

No se conocen efectos que alteren la capacidad de conducción de vehículos o el uso de maquinaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

PANTOP® 20 puede reducir la absorción de fármacos cuya biodisponibilidad depende del pH (p.ej.: ketoconazol).

Se ha demostrado que la administración concomitante de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazol (40 mg una vez por día) o de atazanavir 400 mg con lansoprazol (60 mg en dosis única) a voluntarios sanos produjo una importante reducción en la biodisponibilidad del atazanavir. La absorción del atazanavir es pH dependiente. En consecuencia, los inhibidores de la bomba de protones, incluido el pantoprazol, no deben administrarse concomitantemente con atazanavir (Ver: Contraindicaciones).

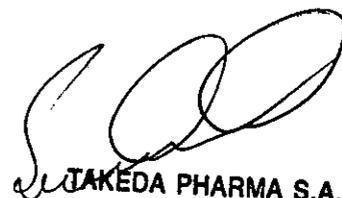
El pantoprazol es metabolizado en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450. No puede excluirse una interacción de pantoprazol con otros fármacos o compuestos que son metabolizados a través del mismo sistema enzimático. Sin embargo, no se han observado interacciones clínicamente significativas en investigaciones específicas realizadas con algunos de estos fármacos, principalmente con: carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenac, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxen, nifedipina, fenitoína, piroxicam, teofilina y un anticonceptivo oral.

A pesar de que en los estudios de farmacocinética clínica no se han observado interacciones con la administración concomitante de fenprocumona o warfarina, desde la introducción en el mercado se han informado, en pocos casos aislados, algunas modificaciones del tiempo de protrombina/RIN (Razón Internacional Normalizada) durante el tratamiento concomitante. Por lo tanto, en los pacientes que están siendo tratados con anticoagulantes cumarínicos se recomienda la monitorización del tiempo de protrombina/RIN después del comienzo y la terminación del tratamiento con pantoprazol o durante el empleo irregular de pantoprazol.

Tampoco hubo interacciones con antiácidos administrados simultáneamente.

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

Dr. Julio Iannaiello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

Para la evaluación de los efectos adversos se tomaron como base los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuentes: más de 1 de 10 tratados

Frecuentes: menos de 1 de 10, pero más de 1 de 100 tratados

Ocasionales: menos de 1 de 100, pero más de 1.000 tratados

Raros: Menos de 1 de 1.000, pero más de 1 de 10.000 tratados.

Muy raros: 1 de 10.000 tratados, incluyendo reportes individuales

Se han observado los siguientes trastornos:

<i>Sistema de clasificación de órganos/ frecuencia</i>	<i>No común</i>	<i>Raro</i>	<i>Muy raro</i>	<i>No conocido</i>
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>		<i>agranulocitosis</i>	<i>trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia</i>	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		<i>hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)</i>		
<i>Metabolismo y trastornos de nutrición</i>		<i>Incrementación hiperlipidaemi y lípidos (triglycerides, colesterol); cambios en el peso</i>		<i>hiponatremia, hipomagnesemia</i>
<i>trastornos psiquiátricos</i>	<i>Trastornos de sueño</i>	<i>Depresión (y todos los agravamientos)</i>	<i>Desorientación (y todos los agravamientos)</i>	<i>Alucinación; confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como el agravamiento de estos síntomas en caso de pre-existencia)</i>
<i>trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Dolores de cabeza; mareos</i>	<i>Trastornos de sabor</i>		
<i>Trastornos oculares</i>		<i>Perturbaciones en visión/ visión borrosa</i>		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Diarrea; náusea/ vómitos; distensión abdominal e hinchazón; constipación; boca seca, dolor abdominal y malestar</i>			
<i>Trastornos</i>	<i>Aumento de</i>	<i>Aumento en la</i>		<i>lesión</i>

Dr. Julio Iannariello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

<i>hepatobiliares</i>	<i>las enzimas hepáticas (transaminasas, y-GT)</i>	<i>bilirrubina</i>		<i>hepatocelular, ictericia, insuficiencia hepatocelular</i>
<i>Trastornos en la piel y sub-cutaneous</i>	<i>rash / exantema / erupción, prurito</i>	<i>Urticaria; angioedema</i>		<i>Síndrome de Stevens-Johnson; síndrome Lyell; Erythema multiforme; fotosensibilidad</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		<i>artralgia mialgia</i>		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				<i>nefritis intersticial</i>
<i>Trastornos del sistema reproductor y la mama</i>		<i>ginecomastia</i>		
<i>Trastornos generales y condiciones sitio administración</i>	<i>astenia, fatiga y malestar general</i>	<i>aumento de la temperatura corporal, edema periférico</i>		

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen síntomas de sobredosificación en seres humanos.

Se han administrado dosis de hasta 240 mg por vía intravenosa durante 2 minutos con buena tolerancia.

En casos de sobredosificación que presenten signos clínicos de intoxicación se deberá efectuar el tratamiento habitual para estos casos.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011)4654-6648/4658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dr. Julio Lapinattiello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

4945



PRESENTACIONES

Envases con 14 y 28 comprimidos gastroresistentes.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar fresco y seco (Entre 4°C y 25°C).

CODIGO ATC: A02BC02

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 46.657

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Elaborado por:

Takeda GmbH
78467-Konstanz – Alemania.

Importado por:

Takeda Pharma S.A.
Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.

Dr. Julio Iannariello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA