



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° 3213

BUENOS AIRES, 20 MAY 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021960-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PANALAB S.A. ARGENTINA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N.º 3213

Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° **3213**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PIZONE y nombre/s genérico/s PANTOPRAZOL MAGNESICO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por PANALAB S.A. ARGENTINA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° 3213

en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-021960-12-2

DISPOSICIÓN N°: **3213**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3213

Nombre comercial: PIZONE

Nombre/s genérico/s: PANTOPRAZOL MAGNESICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652 /66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES – FAMATINA 3415, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

5, Forma farmacéutica: COMPRIMIDO CON CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: PIZONE.

Clasificación ATC: A02BC02.

Indicación/es autorizada/s: ÚLCERA GÁSTRICA, ÚLCERA DUODENAL.
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO. SÍNDROME DE ZOLLINGER –
ELLISON. ENFERMEDAD ULCEROSA ASOCIADA A HELICOBACTER PYLORI.

8, Concentración/es: 43.040 mg DE PANTOPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATADO
(EQUIVALENTE A 40 mg DE PANTOPRAZOL).



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PANTOPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATADO 43.040 mg
(EQUIVALENTE A 40 mg DE PANTOPRAZOL).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.000 mg, POVIDONA 20.771 mg,
TALCO 15.706 mg, PROPILENGLICOL 2.255 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4.353
mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4.353 mg, CROSCARMELOSA SODICA
60.000 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.176 mg, CARBONATO DE SODIO
ANHIDRO 10.000 mg, AMARILLO OCASO LACA 0.039 mg, AMARILLO
QUINOLINA LACA 0.248 mg, EUDRAGIT L 30 D55 16.199 mg, MANITOL 82.950
mg, TRIETILCITRATO 1.801 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTERS ALU-ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS CON
CUBIERTA ENTERICA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28
COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTERICA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **3213**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **3213**

[Firma manuscrita]

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3213



PROYECTO DE ROTULO

PIZONE

PANTOPRAZOL MAGNESICO 40 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
GASTRORRESISITENTE

Venta bajo receta

Industria Argentina

LOTE:

VENCIMIENTO:

Cada comprimido con capa entérica contiene:

PANTOPRAZOL MAGNÉSICO DIHIDRATADO

equivalente a40 mg de pantoprazol

Manitol	82,950 mg
Carbonato de sodio anhidro	10,000 mg
Povidona	20,771 mg
Croscarmelosa Sódica	60,000 mg
Talco	15,706 mg
Estearato de magnesio	7,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,353 mg
Amarillo ocazo, laca	0,039 mg
Amarillo Quinolina, laca	0,248 mg
Dióxido de titanio	4,353 mg
Propilenglicol	2,255 mg
Polietilenglicol 6000	2,176 mg
Trietilcitrate	1,801 mg
Eudragit L30 D 55	16,199 mg

Acción terapéutica: Ver prospecto adjunto

Contenido: envase conteniendo 7 tabletas de 40 mg (*)

Posología: ver prospecto adjunto

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE
A NO MÁS DE 30 °C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Laboratorio Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4911-7836
Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica
Elaborado en Galicia 2652, CABA

(*) Envases conteniendo 14/28 tabletas de 40 mg.


EDUARDO TELLADO
APODERADO
C.N.I. 8 200.549


GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 14.207

3213



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PIZONE

**Pantoprazol Magnésico 40 MG
Comprimidos Recubiertos Gastroresistentes**

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es PIZONE y para qué se usa
2. Antes de usar PIZONE
3. Cómo usar PIZONE
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar PIZONE
6. Más información

1. QUÉ ES PIZONE Y PARA QUÉ SE USA

El Pantoprazol es un Inhibidor selectivo de la bomba de protones.

Está indicado para el tratamiento de:

- Úlcera gástrica.
- Úlcera duodenal.
- Enfermedad por reflujo gastro-esofágico.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Enfermedad ulcerosa asociada a Helicobacter Pylori.

2. ANTES DE USAR PIZONE

No tome PIZONE si presenta Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Tenga especial cuidado con PIZONE

Al igual que con cualquier inhibidor de bomba de protones, se recomienda que previo a tratamiento se excluya la posibilidad diagnóstica de neoplasias gastroesofágicas, ya que el tratamiento puede aliviar algunos síntomas y postergar el diagnóstico. Pacientes que presenten síntomas de alarma como pérdida de peso involuntaria, vómito persistente, sangrado gastrointestinal, masa abdominal, parámetros anormales de laboratorio, deben ser investigados antes de comenzar cualquier tratamiento, al igual que pacientes que no responden después de 4 a 8 semanas de tratamiento tienen que ser completamente estudiados.


EDUARDO TFILADO
APODERADO
C.N.I. 8.255.549


GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.R. 14.287



En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child- Pugh C), las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas de manera regular durante el tratamiento con Pantoprazol, especialmente durante tratamientos de largo plazo. En caso de que se observe cualquier incremento relevante en las enzimas hepáticas, debe ser descontinuado.

Uso de otros medicamentos

El Pantoprazol puede interferir con absorción de algunos fármacos cuya biodisponibilidad sea pH dependiente, debido a la inhibición profunda y de largo plazo en la secreción de ácido (e.g. ketoconazol, ésteres de ampicilina, sales de hierro y cianocobalamina). El Pantoprazol es metabolizado en hígado por la vía del sistema enzimático citocromo P-450, principalmente las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4, y sufre una conjugación de tipo fase II. La interacción del Pantoprazol con otros fármacos o compuestos, que son metabolizados por el mismo sistema enzimático, no puede ser excluida completamente. Sin embargo, estas interacciones no han sido clínica ni farmacológicamente relevantes (e.g. $t_{1/2}$, eliminación) en observaciones de estudios específicos para interacción, realizados con pantoprazol sódico y un gran número de fármacos y compuestos como: diazepam, difenilhidantoína, carbamazepina, digoxina, warfarina, cumarina, nifedipino, metoprolol, teofilina, glibenclamida, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, amoxicilina, claritromicina, metronidazol, etanol, cafeína y anticonceptivos orales.

Embarazo y lactancia

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. No existe información sobre la excreción de Pantoprazol en leche humana. Al igual que con cualquier otro IBP, sólo debe ser utilizado cuando los beneficios esperados superen los riesgos potenciales que puedan afectar al binomio madre-feto.

3. COMO USAR PIZONE

Oral: Los comprimidos con capa entérica deben ser ingeridos completos, en ayuno o con alimentos. A pesar de que es bien sabido que la biodisponibilidad del Pantoprazol no se afecta por la ingesta concomitante de alimentos, se recomienda que idealmente se ingiera con un poco de agua, 30 minutos previos al desayuno, con el fin de obtener todas las ventajas terapéuticas de los inhibidores de bomba de protones al actuar sobre todas las bombas de protones que se activan durante la fase cefálica del proceso digestivo.

Los pacientes deberán ser instruidos para no seccionar, moler o masticar la comprimido. El comprimido con capa entérica de 40 mg por día está indicada para los siguientes padecimientos: para el alivio de la esofagitis por reflujo, se necesita usualmente un periodo de 4 a 8 semanas.

La úlcera duodenal generalmente se cura dentro de las primeras dos semanas. En el caso de no ser suficiente, la cicatrización se logrará dentro de las siguientes dos semanas adicionales.

Usualmente se requiere de un periodo de 4 semanas para el tratamiento de úlceras gástricas. En el caso de no ser suficiente, la cicatrización se logra dentro de las siguientes cuatro semanas adicionales.

Hernia hiatal.


 EDUARDO TRILLADO
 D.N.I. 8.222.322


 GABRIELA PALMA
 FARMACÉUTICA
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 M.I. 14.207

Manifestaciones extraesofágicas de ERGE.

Síndrome de Zollinger-Ellison. Ajustes individuales a la dosificación son necesarios para inhibir la secreción por debajo de 10 mmol/h.

Lesiones refractarias al tratamiento con antagonistas de receptores H₂.

Tratamiento de sostén de úlceras pépticas sin *Helicobacter pylori*.

Nota: En pacientes con *Helicobacter pylori* (+) con úlceras gástricas y duodenales, la erradicación del germen se logrará con 40 mg b.i.d. más el empleo de dos antibióticos asociados. La terapia combinada se implementará por 7 días mínimo, pudiendo prolongarse hasta dos semanas como máximo. Una vez que el esquema de erradicación se completó, Pantoprazol 40 mg debe ser continuado hasta que la cicatrización de la úlcera se haya conseguido.

Se debe monitorear de manera estrecha los valores séricos de las enzimas hepáticas durante todo el tratamiento. Si se observa un incremento en las enzimas hepáticas, el tratamiento debe ser discontinuado.

En pacientes de edad avanzada o aquellos que presentan función hepática o renal alterada, la dosis diaria recomendada de un comprimido con capa entérica de 40 mg no debe ser excedida. La única excepción es en combinación con la terapia de erradicación contra *Helicobacter pylori*, donde los pacientes de edad avanzada deberán recibir la dosis habitual de Pantoprazol (2 x 40 mg/día) durante una semana de tratamiento.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

No se espera que el perfil de seguridad difiera del de Pantoprazol sódico (actualmente utilizado), ya que el Pantoprazol libre dissociado (anión Pantoprazol, iones Mg o Na), debe considerarse como el mismo principio activo.

Efectos adversos: Comunes (³ 1% - < 10%), poco comunes (³ 0.1% - < 1%), raros (³ 0.01% - < 0.1%), muy raros (< 0.01%).

Alteraciones gastrointestinales: Comunes: malestar gastrointestinal como dolor abdominal en el hipogastrio, diarrea, constipación o flatulencia han sido reportados ocasionalmente.

Poco comunes: han habido escasos reportes de náusea/vómito.

Raros: boca seca.

Efectos generales y condiciones del sitio de administración: Muy raros: edema periférico.

Desórdenes hepatobiliares: Muy raros: daño hepatocelular severo que conlleva a ictericia con o sin falla hepática.

Alteraciones en el sistema inmunitario: Muy raras: reacciones anafilácticas como choque anafiláctico.

Pruebas de laboratorio: Muy raros: aumento de los valores séricos de enzimas hepáticas (transaminasas, g-GT), elevación de triglicéridos, incremento de la temperatura corporal.

Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y de hueso:

Raras: artralgia.

Muy raros: mialgia.

Alteraciones del sistema nervioso: Comunes: el tratamiento puede ocasionalmente producir cefalea.

Poco comunes: Se ha reportado de manera aislada mareo y visión borrosa.

Alteraciones psiquiátricas: Muy raras: depresión mental.


EDUARDO TELLADO


GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
REG. CCION TECNICA
No. 11-14-2017

3213



Alteraciones urinarias y renales: Muy raras: nefritis intersticial.

Alteraciones dermatológicas y del tejido subcutáneo: Poco comunes: reacciones alérgicas como prurito y rash fueron reportadas ocasionalmente.

Muy raras: fotosensibilidad, urticaria; angioedema; reacciones severas dermatológicas como síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome de Lyell, han sido reportados en casos aislados.

Alteraciones en el sistema hematopoyético: Muy raros: leucopenia, trombocitopenia.

5. COMO CONSERVAR PIZONE

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE
A NO MÁS DE 30°C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

6. MÁS INFORMACIÓN

Qué contiene PIZONE

El principio activo es **PANTOPRAZOL MAGNÉSICO**

Los demás componentes son:

- Manitol
- Carbonato de sodio anhidro
- Povidona
- Croscaramelosa Sódica
- Talco
- Estearato de magnesio
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Amarillo ocazo, laca
- Amarillo Quinolina, laca
- Dióxido de titanio
- Propilenglicol
- Polietilenglicol 6000
- Trietilcitrate
- Eudragit L30 D 55

Aspecto de PIZONE y contenido del envase

Presentaciones: Caja con 7, 14 y 28 comprimidos de 40 mg.


EDUARDO TELLADO


GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N.A. 287

3213



PROYECTO DE PROSPECTO

PIZONE

PANTOPRAZOL MAGNÉSICO 40 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
GASTRORRESISTENTE

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido con capa entérica contiene:

PANTOPRAZOL MAGNÉSICO DIHIDRATADO

equivalente a40 mg de pantoprazol

Manitol	82,950 mg
Carbonato de sodio anhidro	10,000 mg
Povidona	20,771 mg
Croscaramelosa Sódica	60,000 mg
Talco	15,706 mg
Estearato de magnesio	7,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,353 mg
Amarillo ocaso, laca	0,039 mg
Amarillo Quinolina, laca	0,248 mg
Dióxido de titanio	4,353 mg
Propilenglicol	2,255 mg
Polietilenglicol 6000	2,176 mg
Trietilcitrate	1,801 mg
Eudragit L30 D 55	16,199 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor selectivo de la bomba de protones.

Código ATC: A02BC02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Úlcera gástrica. Úlcera duodenal. Enfermedad por reflujo gastro-esofágico. Síndrome de Zollinger-Ellison. Enfermedad ulcerosa asociada a Helicobacter Pylori.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El Pantoprazol magnésico dihidratado es una nueva fórmula recientemente desarrollada a partir del Pantoprazol sódico sesquihidratado. El ion de Pantoprazol, es un benzimidazol sustituido, el cual sin importar su formulación como sal neutra, o bien, como ácido libre, inhibe potently la secreción de ácido clorhídrico en el estómago mediante su acción directa sobre las bombas de protones de las células parietales. Desde el punto de vista químico, el Pantoprazol magnésico dihidratado es una sal estable con 2 radicales de Pantoprazol y 2 moléculas de agua por cada ion de magnesio. La solubilidad de la sal de magnesio en agua (0.3 g/l) es menor que la de la sal de sodio (300 g/l). La capa entérica de la comprimido le brinda al Pantoprazol magnésico la protección necesaria contra el ácido gástrico; una vez que llega al duodeno, donde el pH es de aproximadamente 6, la sal se disuelve y se establece un equilibrio entre la sal de Pantoprazol (anión de Pantoprazol/Mg++) y el Pantoprazol libre. La proporción de la fracción libre se determina por medio del pKa del imidazol y depende del pH del medio, no de la naturaleza del catión. A un pH de 6.2, el Pantoprazol magnésico se convierte en 99% a su estado neutro, el cual atraviesa las membranas biológicas intestinales de una manera mucho más fácil que en su estado iónico. Independientemente de la forma (magnésica o sódica) en que se haya absorbido, el valor plasmático de Pantoprazol a un pH de 7.4 es

Eduardo Melado
Eduardo Melado

Gabriela Palma
GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
BIOQUÍMICA TECNICA
1987



de 86% y se encuentra disponible en estado neutro y solamente el 14% se presenta en forma de anión de Pantoprazol unido a cualquier catión disponible.

El Pantoprazol es una base débil que se acumula de manera selectiva y progresiva en los canalículos ácidos de las células gástricas parietales. En este sitio, la molécula se protona y convierte rápidamente a su forma activa, una sulfonamida tiofílica. Esta sulfonamida reactiva, es capaz de inhibir a la enzima H⁺/K⁺ ATPasa gástrica responsable de la secreción de ácido (bomba de protones) a través de la formación de uniones disulfuro covalentes con las cisteínas 813 y 822, ambas localizadas en la porción exoplásmica superficial de la enzima. De esta manera, el Pantoprazol inhibe de manera efectiva el último paso de la producción de ácido en el estómago.

Debido a la capacidad para unirse de manera covalente a la enzima H⁺/K⁺ ATPasa, se pensó inicialmente que los inhibidores de la bomba de protones inhibían de manera permanente e irreversible la secreción de ácido. Recientes hallazgos han demostrado que la secreción de ácido se reanuda aun después de la administración de dichos compuestos y esto ha promovido la investigación detallada de este fenómeno. La información obtenida en los últimos años por Sachs y Shin muestra que después de la administración de Omeprazol, la secreción de ácido retorna en un tiempo menor al de la vida media biológica de la bomba, y sugiere que existen muchos más factores involucrados en la recuperación de la acidez y no solamente es debido a la biosíntesis de nuevas bombas de protones. En contraste con el Omeprazol, estudios realizados con Pantoprazol han revelado que este último proporciona un tiempo mucho mayor para el retorno de la secreción de ácido clorhídrico, muy similar al tiempo predicho para el recambio biológico o biosíntesis de nuevas bombas de protones. Esta información sugiere que las diferencias en los sitios de unión de los IBPs podrían explicar las diferencias en los tiempos de recuperación de la acidez. Experimentos in vitro e in vivo han demostrado que el agente reductor, sulfidril glutation, reinvierte la actividad inhibitoria de la secreción de ácido de la mayoría de inhibidores de bombas de protones, siendo este efecto mucho menor en el Pantoprazol. La vida media del efecto inhibitor de la secreción de ácido es de aproximadamente 28 horas para el Omeprazol y sus enantiómeros con resultados similares para Lansoprazol o Rabeprazol, contrastando de manera significativa con las 46 horas requeridas para el Pantoprazol. Esta información concuerda con el hecho de que el Pantoprazol es el único IBP que se une a la cisteína 822, misma que se localiza en la porción más profunda de la membrana de la bomba y por ello no es accesible a la lisis del glutatión. Clínicamente, esto se traduce en un mayor tiempo de acción con las consecuentes ventajas terapéuticas del Pantoprazol al compararlo con Omeprazol u otros IBPs. Esto reviste particular importancia en la clínica al mostrar superioridad en el alivio de síntomas como la pirosis nocturna en pacientes con ERGE. La supresión de ácido es dosis-dependiente y afecta tanto a la secreción basal como a la secreción estimulada de ácido.

Al igual que los demás inhibidores de bomba de protones y los bloqueadores de los receptores de histamina H₂, el tratamiento con Pantoprazol produce una reducción en la acidez gástrica y en consecuencia se produce un aumento en la producción de gastrina, la cual es proporcional a la reducción de ácido. El aumento transitorio del nivel sérico de gastrina es siempre reversible. Como el Pantoprazol se une a la enzima distal al nivel del receptor celular, la sustancia puede afectar la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (e.g. acetilcolina, histamina, gastrina). Este efecto es independiente de la forma de administración (oral o intravenosa). El tipo de sal administrada es un factor importante para optimizar el grado de absorción intestinal. Diversos estudios comparativos con comprimidos de Pantoprazol-Mg 40 mg en sujetos sanos han mostrado un interesante perfil farmacocinético, i.e. una C_{máx} considerablemente mas baja que la del Pantoprazol sódico, manteniendo un área bajo la curva (ABC) comparable. La C_{máx} (mg/l) de la sal magnésica en ayuno y posprandial fue del 65 y 73% al compararla respectivamente con la sal sódica. Los estudios de farmacocinética comparando las dos sales también han mostrado que el área bajo la curva (ABC) del Pantoprazol magnésico es prácticamente 100% similar a la de pantoprazol sódico tanto en condiciones de ayuno como posprandiales. Se ha observado que después de la administración de Pantoprazol magnésico, el periodo con concentraciones séricas detectables se encuentra incrementado, lo que sugiere que la inhibición de las nuevas bombas de protones recién activadas es más prolongada. Al ingerir una dosis de 40 mg, la concentración media máxima en suero es de aproximadamente 1.3 µg/ml y 1.4 µg/ml, la cual se alcanza entre las 2.5 y 6 horas en ayuno y posprandial respectivamente. El tiempo

EDUARDO TELLADO
APODERADO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECCIÓN ÚNICA
MAY 1997



para alcanzar la concentración máxima en suero se acorta si el fármaco se suministra con un desayuno hipercalórico. El volumen de distribución es de 0.15 l/kg y la eliminación es de 0.1 l/h/kg. Como el metabolismo y la eliminación del Pantoprazol son independientes del tipo de sal utilizada, los metabolizadores lentos del Pantoprazol mostrarán una eliminación retardada para la sal magnésica. Debido a que la unión del Pantoprazol con la bomba de protones de la célula parietal es específica, la vida media de eliminación no se correlaciona con la mayor duración del efecto terapéutico (inhibición de la secreción de ácido).

La farmacocinética de Pantoprazol no se altera después de administrar una o varias dosis de la sal sódica. Tampoco se encuentran diferencias entre una y varias dosis de la sal magnésica del Pantoprazol, ya que la distribución y la eliminación del Pantoprazol son independientes del tipo de sal. La farmacocinética del Pantoprazol en el rango de dosis de 10 mg a 80 mg es virtualmente lineal después de su administración oral o intravenosa. Este comportamiento lineal también se espera con la sal magnésica. El Pantoprazol libre en plasma presenta un 98% de unión a proteínas plasmáticas. El fármaco se metaboliza casi exclusivamente en hígado. La eliminación renal representa la mayor ruta de excreción (alrededor del 80%) para los metabolitos del Pantoprazol, el resto se excreta por las heces. El principal metabolito tanto en suero como en orina es el esmetilpantoprazol, el cual se conjuga con un sulfato. La vida media del metabolito principal (alrededor de 1.5 horas) no es mucho mayor que la del Pantoprazol.

Biodisponibilidad: El Pantoprazol magnésico se absorbe completamente después de su ingesta oral. Esto se deduce de la correspondencia de biodisponibilidad existente entre Pantoprazol magnésico y la sal sódica, la cual es del 100% para la dosis de 40 mg. La biodisponibilidad absoluta para el comprimido de Pantoprazol sódico es del 77%. La ingesta concomitante de alimentos no tiene prácticamente influencia alguna sobre los principales parámetros farmacocinéticos como son el área bajo la curva (ABC), la concentración máxima en plasma (C_{máx}) y la biodisponibilidad de la sal sódica. Como la biodisponibilidad de la sal magnésica es de casi el 100% para la dosis de 40 mg en relación con la sal sódica, no se espera de igual forma ninguna influencia de la ingesta de alimentos con respecto a la biodisponibilidad de la sal magnésica.

Solamente la variabilidad en el intervalo se verá aumentada con la ingesta concomitante de alimento de manera similar a lo que sucede con la sal sódica.

Características en los pacientes/grupo especial de sujetos: No se requiere de ajuste o reducción de dosis cuando se administre Pantoprazol a pacientes con función renal limitada (e.g. pacientes en diálisis). Al igual que en sujetos sanos, la vida media del Pantoprazol es corta. Sólo pequeñas cantidades de Pantoprazol se pueden dializar. Aunque el principal metabolito presenta un moderado incremento en su vida media (2-3 horas), la excreción sigue siendo rápida y, por ende, no ocurre una acumulación. En pacientes con cirrosis hepática (clase A y B de la clasificación de Child-Pugh) la vida media se incrementa de 3 a 6 horas y de 7 a 9 horas; el valor del área bajo la curva (ABC) aumenta por un factor de 3-5, o 5-7 para 20 y 40 mg respectivamente. La concentración máxima en plasma se incrementa escasamente por un factor de 1.3 al compararlo con sujetos sanos. Un pequeño incremento en el área bajo la curva (ABC) y en la C_{máx} se ha observado en pacientes ancianos voluntarios sanos al compararlos con pacientes jóvenes, pero sin tener este hecho relevancia clínica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES GENERALES

Al igual que con cualquier inhibidor de bomba de protones, se recomienda que previo a tratamiento se excluya la posibilidad diagnóstica de neoplasias gastroesofágicas, ya que el tratamiento puede aliviar algunos síntomas y postergar el diagnóstico. Pacientes que presenten síntomas de alarma como pérdida de peso involuntaria, vómito persistente, sangrado gastrointestinal, masa abdominal, parámetros anormales de laboratorio, deben ser investigados antes de comenzar cualquier tratamiento, al igual que pacientes que no responden después de 4 a 8 semanas de tratamiento tienen que ser completamente estudiados.

En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), las enzimas hepáticas

EDUARDO TELLADO

GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA



deben ser monitoreadas de manera regular durante el tratamiento con Pantoprazol, especialmente durante tratamientos de largo plazo. En caso de que se observe cualquier incremento relevante en las enzimas hepáticas, debe ser discontinuado.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. No existe información sobre la excreción de Pantoprazol en leche humana. Al igual que con cualquier otro IBP, sólo debe ser utilizado cuando los beneficios esperados superen los riesgos potenciales que puedan afectar al binomio madre-feto.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

No se espera que el perfil de seguridad difiera del de Pantoprazol sódico (actualmente utilizado), ya que el Pantoprazol libre disociado (anión Pantoprazol, iones Mg o Na), debe considerarse como el mismo principio activo.

Efectos adversos: Comunes (³ 1% - < 10%), poco comunes (³ 0.1% - < 1%), raros (³ 0.01% - < 0.1%), muy raros (< 0.01%).

Alteraciones gastrointestinales:

Comunes: malestar gastrointestinal como dolor abdominal en el hipogastrio, diarrea, constipación o flatulencia han sido reportados ocasionalmente.

Poco comunes: han habido escasos reportes de náusea/vómito.

Raros: boca seca.

Efectos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy raros: edema periférico.

Desórdenes hepato biliares:

Muy raros: daño hepatocelular severo que conlleva a ictericia con o sin falla hepática.

Alteraciones en el sistema inmunitario:

Muy raros: reacciones anafilácticas como choque anafiláctico.

Pruebas de laboratorio:

Muy raros: aumento de los valores séricos de enzimas hepáticas (transaminasas, g-GT), elevación de triglicéridos, incremento de la temperatura corporal.

Alteraciones musculo-esqueléticas, del tejido conectivo y de hueso:

Raras: artralgia.

Muy raros: mialgia.

Alteraciones del sistema nervioso:

Comunes: el tratamiento puede ocasionalmente producir cefalea.

Poco comunes: Se ha reportado de manera aislada mareo y visión borrosa.

Alteraciones psiquiátricas:

Muy raros: depresión mental.

Alteraciones urinarias y renales:

Muy raros: nefritis intersticial.

Alteraciones dermatológicas y del tejido subcutáneo:

Poco comunes: reacciones alérgicas como prurito y rash fueron reportadas ocasionalmente.

Muy raros: fotosensibilidad, urticaria; angioedema; reacciones severas dermatológicas como síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome de Lyell, han sido reportados en casos aislados.

Alteraciones en el sistema hematopoyético:

EDUARDO TELLADO
PROFESOR
M.D. 1987

GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.D. 1987



Muy raros: leucopenia, trombocitopenia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El Pantoprazol puede interferir con absorción de algunos fármacos cuya biodisponibilidad sea pH dependiente, debido a la inhibición profunda y de largo plazo en la secreción de ácido (e.g. Ketoconazol, ésteres de ampicilina, sales de hierro y Cianocobalamina). El Pantoprazol es metabolizado en hígado por la vía del sistema enzimático citocromo P-450, principalmente las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4, y sufre una conjugación de tipo fase II. La interacción del Pantoprazol con otros fármacos o compuestos, que son metabolizados por el mismo sistema enzimático, no puede ser excluida completamente. Sin embargo, estas interacciones no han sido clínicamente ni farmacológicamente relevantes (e.g. $t_{1/2}$, eliminación) en observaciones de estudios específicos para interacción, realizados con pantoprazol sódico y un gran número de fármacos y compuestos como: diazepam, difenilhidantoína, carbamazepina, digoxina, warfarina, cumarina, nifedipino, metoprolol, teofilina, glibenclamida, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, amoxicilina, claritromicina, metronidazol, etanol, cafeína y anticonceptivos orales.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En casos aislados, la administración por periodos prolongados se puede presentar un incremento de algunos valores séricos de enzimas hepáticas (e.g. transaminasas, g-GT) y triglicéridos. De igual forma de manera aislada puede presentarse leucopenia y trombocitopenia.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Ninguna.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Los comprimidos con capa entérica deben ser ingeridos completos, en ayuno o con alimentos. A pesar de que es bien sabido que la biodisponibilidad del Pantoprazol no se afecta por la ingesta concomitante de alimentos, se recomienda que idealmente se ingiera con un poco de agua, 30 minutos previos al desayuno, con el fin de obtener todas las ventajas terapéuticas de los inhibidores de bomba de protones al actuar sobre todas las bombas de protones que se activan durante la fase cefálica del proceso digestivo. Los pacientes deberán ser instruidos para no seccionar, moler o masticar la comprimido. El comprimido con capa entérica de 40 mg por día está indicada para los siguientes padecimientos: para el alivio de la esofagitis por reflujo, se necesita usualmente un periodo de 4 a 8 semanas.

La úlcera duodenal generalmente se cura dentro de las primeras dos semanas. En el caso de no ser suficiente, la cicatrización se logrará dentro de las siguientes dos semanas adicionales.

Usualmente se requiere de un periodo de 4 semanas para el tratamiento de úlceras gástricas. En el caso de no ser suficiente, la cicatrización se logra dentro de las siguientes cuatro semanas adicionales.

Hernia hiatal.

Manifestaciones extraesofágicas de ERGE.

Síndrome de Zollinger-Ellison. Ajustes individuales a la dosificación son necesarios para inhibir la secreción por debajo de 10 mmol/h.

Lesiones refractarias al tratamiento con antagonistas de receptores H2.

Tratamiento de sostén de úlceras pépticas sin *Helicobacter pylori*.

Nota: En pacientes con *Helicobacter pylori* (+) con úlceras gástricas y duodenales, la erradicación del germen se logrará con 40 mg b.i.d. más el empleo de dos antibióticos asociados. La terapia combinada se implementará por 7 días mínimo, pudiendo prolongarse hasta dos semanas como máximo. Una vez que el esquema de erradicación se completó, Pantoprazol 40 mg debe ser continuado hasta que la cicatrización de la úlcera se haya conseguido.

EDUARDO TELLADO

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
M. 20. 14.287

3213



Se debe monitorear de manera estrecha los valores séricos de las enzimas hepáticas durante todo el tratamiento. Si se observa un incremento en las enzimas hepáticas, el tratamiento debe ser discontinuado.

En pacientes de edad avanzada o aquellos que presentan función hepática o renal alterada, la dosis diaria recomendada de un comprimido con capa entérica de 40 mg no debe ser excedida. La única excepción es en combinación con la terapia de erradicación contra *Helicobacter pylori*, donde los pacientes de edad avanzada deberán recibir la dosis habitual de Pantoprazol (2 x 40 mg/día) durante una semana de tratamiento.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Ha habido reportes espontáneos de sobredosis con Pantoprazol (40 a 60 mg) sin haber encontrado ningún evento adverso. En caso de una sobredosis accidental o intencionada y que se presenten datos clínicos de intoxicación aguda (i.e. hipoactividad, ataxia, posición lateralizada, segregación, ausencia de reflejo auditivo, tremor), los procedimientos universalmente aceptados para el manejo de las intoxicaciones y el mantenimiento de signos vitales deben ser implementados. Sólo pequeñas cantidades de Pantoprazol pueden ser dializadas. No existe un antídoto específico conocido para el Pantoprazol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación 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

PRESENTACIONES

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE
A NO MÁS DE 30°C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Panalab S.A. Argentina

Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, CABA

Fecha de última revisión:/...../.....


EDUARDO TELLADO

01 ABR 2014


GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 14.287



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021960-12-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **3213** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por PANALAB S.A. ARGENTINA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PIZONE

Nombre/s genérico/s: PANTOPRAZOL MAGNESICO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652 /66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - FAMATINA 3415, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO CON CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: PIZONE.

Clasificación ATC: A02BC02.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montecaldo"

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

Indicación/es autorizada/s: ÚLCERA GÁSTRICA, ÚLCERA DUODENAL. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO. SÍNDROME DE ZOLLINGER - ELLISON. ENFERMEDAD ULCEROSA ASOCIADA A HELICOBACTER PYLORI.

Concentración/es: 43.040 mg DE PANTOPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATADO (EQUIVALENTE A 40 mg DE PANTOPRAZOL).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PANTOPRAZOL MAGNESICO DIHIDRATADO 43.040 mg (EQUIVALENTE A 40 mg DE PANTOPRAZOL).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.000 mg, POVIDONA 20.771 mg, TALCO 15.706 mg, PROPILENGLICOL 2.255 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4.353 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4.353 mg, CROSCARMELOSA SODICA 60.000 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.176 mg, CARBONATO DE SODIO ANHIDRO 10.000 mg, AMARILLO OCASO LACA 0.039 mg, AMARILLO QUINOLINA LACA 0.248 mg, EUDRAGIT L 30 D55 16.199 mg, MANITOL 82.950 mg, TRIETILCITRATO 1.801 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTERS ALU-ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTERICA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTERICA.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a PANALAB S.A. ARGENTINA el Certificado No 57435 / en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 20 MAY 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3213**

B

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.