

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PANTOPRAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL Y VIA INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico.

Código ATC: A02BC.02

3.1. Farmacodinamia

El pantoprazol es un derivado benzimidazólico sustituido con propiedades antsecretoras de ácido gástrico. Se une covalentemente a la enzima H^+/K^+ ATPasa (bomba de protones) ubicada en la superficie secretora de la célula parietal gástrica e inhibe su actividad, bloqueando la fase final del proceso de síntesis y secreción de ácido clorhídrico. Como dicha unión a la H^+/K^+ ATPasa es irreversible, debe sintetizarse una nueva enzima que sustituya a la inactivada para restituir la función secretora, lo cual resulta en un efecto prolongado.

El efecto es dosis dependiente y resulta en la inhibición (hasta en un 85%) de la secreción ácida estomacal tanto basal como estimulada, independientemente el estímulo (colinérgico, histaminérgico o gastrinérgico).

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración oral se absorbe sólo en un 77%, genera concentraciones plasmáticas pico a las 2-2.5 horas y un efecto supresor de la secreción ácida de 51% que se incrementa a un 85% con la dosificación continua por 7 días. Los alimentos no modifican su biodisponibilidad. Tras la administración IV el inicio del efecto supresor se aprecia en 15-30 minutos y se hace máximo en aproximadamente 2 horas.

Exhibe un volumen de distribución aparente de 0.15 L/kg y una unión a proteínas plasmáticas de 98%.

Es extensamente metabolizado en el hígado por las enzimas CYP2C19 (principalmente) y CYP3A4 (en menor grado) del sistema citocromo P-450 a productos inactivos que se excretan en un 71% por la orina y 18% por vía biliar.

Aunque su vida media de eliminación plasmática es de 60 minutos, su efecto supresor de la secreción gástrica se mantiene hasta por 24 horas debido a su unión irreversible a la enzima H^+/K^+ ATPasa en las células parietales. En pacientes con insuficiencia

renal la farmacocinética del pantoprazol no se altera y en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada, aunque aumenta ligeramente su biodisponibilidad y se prolonga su vida media de eliminación, dichos cambios carecen de importancia clínica.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En las evaluaciones de potencial mutagénico el pantoprazol mostró resultados negativos en el test de Ames, en el test de la síntesis de DNA en hepatocitos de rata, en el test de mutación de la timidina-quinasa y con la prueba *in vivo* de aberraciones cromosómicas en células de médula ósea de ratas, pero positivos con el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, con la prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón y con el ensayo *in vitro* en células ováricas del hamster chino.

En ensayos de carcinogenicidad en ratas expuestas por 2 años a dosis de pantoprazol hasta 40 veces superiores a las usuales en humanos se registraron tumores malignos de células neuroendocrinas, hiperplasia de células enterocromafina-similares, carcinomas malignos de células escamosas y adenocarcinomas gastrointestinales, hepatocelulares y en la glándula tiroides.

En los ensayos de reproducción en ratas con dosis de pantoprazol hasta 88 veces superiores a las usuales en humanos y en conejos con dosis hasta 16 veces superiores no se observaron trastornos de fertilidad, ni daños fetales.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la úlcera duodenal, úlcera gástrica, reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Las dosis por vía oral e intravenosa son equivalentes. Independientemente de la indicación, la administración por vía intravenosa debe limitarse a circunstancias en las que la vía oral no es factible y, por lo general, su duración debe ser corta y cambiada a administración oral tan pronto como sea posible.

Úlcera gástrica

Adultos: 40 mg/día por 4 semanas. En casos particulares podrían ser necesarios hasta 80 mg/día. Si al finalizar las 4 semanas no se logra una respuesta completa o satisfactoria, se puede extender el tratamiento por 4 semanas más.

Úlcera duodenal

Adultos: 40 mg/día por 2 semanas. En casos particulares podrían ser necesarios hasta 80 mg/día. Si al finalizar las 2 semanas no se logra una respuesta completa o satisfactoria, se puede extender el tratamiento por 2 semanas más.

Enfermedad de reflujo gastroesofágico

Adultos: 20 mg/día por 2-4 semanas. Si al finalizar las 4 semanas no se logra una respuesta completa o satisfactoria, se puede extender el tratamiento por 4 semanas más.

Esofagitis asociada a enfermedad de reflujo gastroesofágico

Niños mayores de 8 años y peso corporal < 40 kg: 20 mg/día.

Niños mayores de 8 años y peso corporal > 40 kg y adolescentes: 40 mg/día.

Adultos: 40 mg /día. En casos particulares podrían ser necesarios hasta 80 mg/día.

Por lo general, el tratamiento dura 4 semanas. Si al finalizar las 4 semanas no se logra una respuesta completa o satisfactoria, se puede extender el tratamiento por 4 semanas más.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Adultos: Dosis inicial de 80 mg/día con incrementos progresivos, en caso necesario, hasta lograr la respuesta clínica deseada. Dosis máxima: 160 mg/día.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis usuales establecidas. El uso de dosis mayores no genera beneficio adicional alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: En enfermedad leve a moderada no se requieren ajustes. En casos de insuficiencia severa se recomienda no exceder la dosis diaria de 40 mg.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas o comprimidos con cubierta entérica y cápsulas:

Administrar por vía oral con agua, preferiblemente en las mañanas, con o sin las comidas.

Polvo liofilizado para solución inyectable:

Administración intravenosa directa (bolo): Reconstituir el liofilizado de 40 mg de pantoprazol con 10 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% y administrar mediante inyección IV directa (bolo) en período no menor de 2 minutos.

Administración mediante infusión IV lenta: Reconstituir el liofilizado de 40 mg de pantoprazol con 10 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, diluir con el mismo vehículo hasta un volumen final de 100 ml y administrar mediante infusión IV en un período no menor de 15 minutos.

En ambos casos (administración IV directa o mediante infusión IV lenta) la estabilidad de la solución final de pantoprazol tras reconstituir y diluir de la forma indicada será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raras: Agranulocitosis.

Muy raras: Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, dolor abdominal, distensión abdominal y meteorismo.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Aumento en las enzimas hepáticas.

Raras: Aumento de la bilirrubina.

Frecuencia no conocida: Lesión hepatocelular, ictericia, fallo hepatocelular.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hiperlipidemia, trigliceridemia, cambios de peso.

Frecuencia no conocida: Hipomagnesemia, hiponatremia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, vértigo, trastornos del sueño.

Raras: Depresión, alteraciones del gusto.

Muy raras: Desorientación.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones, confusión.

Trastornos músculo-esqueléticos

Poco frecuentes: Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral.

Raras: Artralgia, mialgia.

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales, visión borrosa.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Sarpullido, exantema, erupción, prurito.

Raras: Urticaria, angioedema.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, fotosensibilidad y enfermedad de Lyell.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas y shock anafiláctico).

Trastornos generales

Poco frecuentes: Astenia, fatiga, malestar.

Raras: Pirexia, edema periférico.

Frecuencia no conocida: Abscesos y tromboflebitis en el sitio de inyección.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Principios activos con absorción gastrointestinal pH-dependiente: La disminución de la acidez gástrica durante el tratamiento con pantoprazol puede aumentar o disminuir la biodisponibilidad de fármacos cuya absorción requiere de un pH ácido. Se han documentado reducciones en la absorción de ésteres de ampicilina, erlotinib, ketoconazol, itraconazol y sales de hierro.

Antirretrovirales: El uso concomitante de bloqueantes de la bomba de protones e indinavir, atazanavir o nelfinavir puede generar una disminución substancial de la concentración plasmática de los antirretrovirales, comprometer su eficacia terapéutica y/o dar lugar al desarrollo de resistencia. El pantoprazol puede incrementar los niveles séricos de saquinavir y los riesgos de toxicidad. El origen de estas interacciones podría ser la modificación del pH gástrico y consecuente alteración de la absorción de los antirretrovirales o un efecto mediado por enzimas hepáticas.

Warfarina: Los inhibidores de la bomba de protones podrían enlentecer la eliminación de la warfarina por reducción de su metabolismo hepático. Se han descrito aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR) y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben terapia conjunta. Se recomienda precaución.

Metotrexato: El pantoprazol podría aumentar las concentraciones séricas de metotrexato y de su metabolito activo, incrementado el riesgo de toxicidad. Se postula

que dicho efecto es debido a la inhibición de la bomba de protones renal implicada en la secreción del metotrexato y consecuente disminución de su excreción urinaria.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

En individuos que reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se han reportado falsos positivos en las pruebas de determinación urinaria de tetrahidrocannabinol.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En presencia de manifestaciones que incluyan: pérdida de peso, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena, y ante la sospecha o certeza de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno antes de iniciar un tratamiento con pantoprazol, dado que éste podría aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico precoz.

El uso de inhibidores de la bomba de protones en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado se ha asociado a un incremento (10-40%) en la incidencia de fracturas en cadera, muñeca y columna vertebral, particularmente en mayores de 50 años y/o en pacientes con factores de riesgo (por ejemplo: osteoporosis).

En algunos pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se han reportado casos severos de hipomagnesemia con manifestaciones de fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmias ventriculares que aparecen de forma insidiosa y podrían pasar desapercibidos. Por lo tanto, en pacientes que deban someterse a terapias prolongadas o que toman pantoprazol con digoxina o fármacos que pudiesen producir hipomagnesemia (por ejemplo: diuréticos), se recomienda la determinación de los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La reducción de la acidez gástrica por períodos prolongados puede favorecer el sobre crecimiento de bacterias habituales del tracto gastrointestinal y dar lugar a infecciones por *Campylobacter*, *Salmonella* o *Clostridium*. Por lo tanto, si durante el tratamiento se presenta diarrea persistente, dolor abdominal y fiebre, se debe considerar dicha posibilidad.

Aunque se sabe que en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se incrementan ligeramente la concentración plasmática y el tiempo de vida media de eliminación del pantoprazol sin consecuencias clínicas de importancia, no se conoce el impacto de dichos cambios en sujetos con disfunción hepática severa. Por lo tanto, en tales casos se recomienda precaución, vigilancia periódica de la función hepática y considerar la posibilidad de un ajuste de dosis.

Los tratamientos prolongados con inhibidores de la bomba de protones pueden reducir la absorción gastrointestinal de cianocobalamina (vitamina B₁₂) como consecuencia de la hipoclorhidria sostenida.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa, osteoporosis y en ancianos.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en ensayos experimentales con pantoprazol, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo en tales circunstancias debe limitarse a situaciones de estricta necesidad.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce con precisión si el pantoprazol se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, se deberá decidir entre discontinuar la medicación o el amamantamiento sopesando los beneficios a la madre derivados de la terapia y los riesgos que supone para el niño la suspensión temporal o definitiva de la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al pantoprazol o a otros benzimidazoles sustituidos (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol o rabeprazol) y a los constituyentes de la formulación.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han reportado síntomas por sobredosificación de pantoprazol. Se conoce de un caso en el que la administración IV de 240 mg en 2 minutos resultó bien tolerada y sin consecuencias.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte. El pantoprazol no es hemodializable.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

11.1. VIA ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. VIA IV

USO HOSPITALARIO

Vía de administración: Intravenosa.

Indicaciones y posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de usar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

