

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Zentiva 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene:

40 mg de pantoprazol (equivalente a 45,1 mg pantoprazol en forma de sodio sesquihidrato).

Excipientes de efecto conocido: 76,85 mg de maltitol, 0,690 mg de lecitina de soja (derivada del aceite de soja) y un máximo de 3,67 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimido amarillo, ovalado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pantoprazol Zentiva está indicado para uso en adultos y adolescentes a partir de 12 años para:

- Esofagitis por reflujo.

Pantoprazol Zentiva está indicado para uso en adultos para:

- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con terapia antibiótica adecuada en pacientes con *H. pylori* asociado a úlceras.
- Úlcera gástrica y duodenal.

Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

##### *Esofagitis por reflujo*

Un comprimido de pantoprazol 40 mg al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de pantoprazol al día) especialmente si no han respondido a otro tratamiento. Para el tratamiento de esofagitis por reflujo se requiere normalmente de un periodo de 4 semanas. Si esto no es suficiente, el alivio se alcanzará normalmente tras cuatro semanas más de tratamiento.

##### Adultos

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

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

- a) 1 comprimido de pantoprazol dos veces al día  
+ 1000 mg de amoxicilina dos veces al día

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

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

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

#### *Tratamiento de úlcera gástrica*

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

#### *Tratamiento de úlcera duodenal*

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

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

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con enfermedades hipersecretoras patológicas incluyendo Síndrome de Zollinger Ellison debe iniciarse con una dosis diaria de 80 mg (2 comprimidos de pantoprazol 40 mg). Esta dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción ácida gástrica. En el caso de administrarse dosis superiores a 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos dosis al día. De forma transitoria se podría administrar una dosis superior a 160 mg de pantoprazol, si fuera necesario pero no deberá ser administrado más de lo requerido para un control adecuado de la secreción ácida.

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

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave no deberá superarse una dosis de 20 mg de pantoprazol al día (1 comprimido de 20 mg de pantoprazol). En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol para la erradicación de *H. pylori*, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol en estos pacientes (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes con deterioro de la función renal no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol para la erradicación de *H. pylori*, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol en estos pacientes (ver sección 5.2).

### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de pantoprazol 40 mg en niños menores de 12 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son limitados en este grupo de edad (ver sección 5.2).

## **Forma de administración**

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

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzimidazoles sustituidos, al cacahuete, soja, o a alguno de los otros excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Insuficiencia hepática

Se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas durante el tratamiento con pantoprazol en pacientes con deterioro grave de la función hepática, en particular en el tratamiento a largo plazo. Se debe interrumpir el tratamiento en caso de aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.2).

### Terapia combinada

En el caso de terapia combinada, debe tenerse en cuenta la ficha técnica de los medicamentos asociados.

### Enfermedad gástrica

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

Debe considerarse continuar con las investigaciones si los síntomas persisten a pesar de un tratamiento adecuado.

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

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico (ver sección 4.5).

### Influencia en la absorción de vitamina B12

En pacientes con Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, pantoprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto deberá tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo de reducción de la absorción de esta vitamina, o en caso de que se observen síntomas clínicos al respecto.

### Tratamiento a largo plazo

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

#### Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

El tratamiento con Pantoprazol Zentiva podría incrementar ligeramente el riesgo de padecer infecciones gastrointestinales causadas por bacterias tales como *Salmonella* y *Campylobacter* o *C.difficile*.

#### Hipomagnesemia

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año, con IBPs como pantoprazol. Se pueden producir manifestaciones severas de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero éstas pueden comenzar paulatinamente y pasar desapercibidas. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró tras la reposición del magnesio y supresión de la administración del IBP.

En pacientes que se espera tengan que ser tratados durante periodos prolongados de tiempo o que toman IBPs con digoxina u otros medicamentos que pueden producir hipomagnesemia (p.ej. diuréticos), el profesional sanitario debe considerar el control de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

#### Fracturas de huesos

Los inhibidores de la bomba de protones pueden producir un modesto incremento del riesgo de fracturas de cadera, de muñeca y vertebrales, particularmente cuando se utilizan a dosis altas durante periodos prolongados de tiempo (más de 1 año), predominantemente en pacientes de edad avanzada o en aquellos con otros factores de riesgo conocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar el riesgo general de fracturas en un 10-40%. Parte de este incremento se puede deber a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberían ser tratados según las directrices clínicas vigentes y deberían tener una adecuada ingesta de Vitamina D y calcio.

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

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

#### Interferencia con las pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Pantoprazol Zentiva se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

#### **Este medicamento contiene lecitina de soja, maltitol y sodio**

##### Lecitina de soja (derivada del aceite de soja)

Este medicamento contiene lecitina derivada del aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja (ver sección 4.3).

##### Maltitol

Este medicamento contiene maltitol.

Los pacientes con rara intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

##### Sodio

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

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

##### Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol e inhibidores de la proteasa del VIH, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico (ver sección 4.4).

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

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

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

##### Metotrexato

Se ha notificado un incremento en los niveles de metotrexato en algunos pacientes con el uso concomitante de altas dosis de metotrexato (p. ej. 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones. Por lo tanto, en tratamientos en los que se usen altas dosis de metotrexato, por ejemplo cáncer y psoriasis, puede ser necesario considerar una retirada temporal de pantoprazol.

##### Otros estudios de interacciones

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

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

No se puede descartar que se produzca una interacción entre el pantoprazol y los medicamentos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático. Los resultados de diversos estudios de interacción demuestran que pantoprazol no tiene efecto sobre el metabolismo de sustancias activas metabolizadas mediante las enzimas CYP1A2 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con p-glicoproteínas asociadas a la absorción de digoxina.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

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

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

Los inhibidores de la enzima CYP2C19 como la fluvoxamina pueden aumentar la exposición sistémica al pantoprazol. Se debe considerar una reducción en la dosis para los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de pantoprazol o en aquellos pacientes con insuficiencia hepática. Los medicamentos inductores de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los IBPs que son metabolizados a través de estos sistemas enzimáticos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, no se recomienda tomar pantoprazol durante el embarazo.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

No existe evidencia de alteraciones en la fertilidad después de la administración de pantoprazol en estudios con animales (ver sección 5.3).

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

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

Pueden aparecer reacciones adversas tales como mareos y trastornos de la visión (ver sección 4.8). En ese caso los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Puede esperarse que aproximadamente un 5% de los pacientes presenten reacciones adversas a medicamentos (RAMs). Las RAMs notificadas con más frecuencia son diarrea y cefalea, apareciendo ambas en aproximadamente el 1% de los pacientes.

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

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

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

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

**Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia postcomercialización.**

<b>Frecuencia Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; leucopenia Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia y elevación de los lípidos(triglicéridos, colesterol); cambios de peso		Hiponatremia Hipomagnesemia (ver sección 4.4) Hipocalcemia asociada a hipomagnesemia; Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Depresión (y todos los agravamientos)	Desorientación (y todos los agravamientos)	Alucinación; confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como el agravamiento de estos síntomas en caso de que ya existan previamente)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea; mareos	Trastornos del gusto		Parestesias
Trastornos oculares			Trastornos de la visión / visión borrosa.		

Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; náuseas / vómitos; distensión e hinchazón abdominal; estreñimiento; sequedad de boca; molestias y dolor abdominal			Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares		Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas, $\gamma$ -GT)	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; ictericia; fallo hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido/exantema / erupción; prurito	Urticaria; angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; síndrome de Lyell; eritema multiforme; fotosensibilidad, Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, de muñeca o vertebral (ver sección 4.4)	Artralgia, mialgia		Espasmos musculares como consecuencia de desórdenes electrolíticos
Trastornos renales y urinarios					Nefritis intersticial (con una posible progresión a insuficiencia renal)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga y malestar	Aumento de la temperatura corporal, edema periférico		

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

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

Ya que pantoprazol se une extensamente a las proteínas, no es fácilmente dializable.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones, código ATC: A02BC02.

#### Mecanismo de acción

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

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el canalículo secretor de las células parietales donde inhibe a la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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. En la mayoría de los pacientes, el cese de los síntomas se alcanza en dos semanas. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, 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 inhibir la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo tanto si se administra por vía intravenosa como oral.

#### Efectos farmacodinámicos

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 carcinoma (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, que han sido descritas en experimentos animales (ver sección 5.3), 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.

Durante el tratamiento con antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las

concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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.

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Metabolizadores lentos*

Aproximadamente el 3% de la población europea tiene una deficiencia funcional de la enzima CYP2C19 y se les llama metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de pantoprazol probablemente es catalizado en su mayor parte por la enzima CYP3A4. Tras la administración de una dosis única de 40 mg de pantoprazol, el promedio del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue alrededor de 6 veces mayor en metabolizadores lentos que en individuos con la enzima funcional CYP2C19 (metabolizadores extensivos). El promedio del pico de las concentraciones plasmáticas aumentó alrededor del 60%. Estas conclusiones no afectan a la posología de pantoprazol.

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con deterioro de la función renal (incluyendo pacientes en diálisis). Como en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Solamente muy pequeñas cantidades de pantoprazol 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.

#### *Insuficiencia hepática*

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 suero sólo se incrementa ligeramente, en un factor de 1,5 en comparación con sujetos sanos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

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

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos 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 dos años en ratas 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 a dosis elevadas.

En estudios de dos años en roedores, 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.

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

En un estudio de reproducción de ratas peri-postnatal diseñado para evaluar el desarrollo óseo, se observaron signos de toxicidad de la descendencia (mortalidad, menor promedio de peso corporal, menor ganancia de peso corporal y crecimiento óseo reducido) en las exposiciones ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos. Al final de la fase de recuperación, los parámetros óseos eran similares en todos los grupos y los pesos corporales también tendían a la reversibilidad después de un período de recuperación libre de medicación. El aumento de la mortalidad solo se ha notificado en cachorros de ratas antes del destete (hasta 21 días de edad) que se estima que corresponde a bebés de hasta 2 años de edad. La relevancia de este hallazgo para la población pediátrica no está clara. Un estudio peri-postnatal previo en ratas a dosis ligeramente más bajas no encontró efectos adversos a dosis de 3 mg / kg en comparación con una dosis baja de 5 mg / kg en este estudio.

Las investigaciones no han revelado 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.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo

maltitol (E 965)  
crospovidona tipo B  
carmelosa de sodio  
carbonato de sodio, anhidro (E 500)  
estearato de calcio

#### Recubrimiento

polivinil alcohol  
talco (E 553b)  
dióxido de titanio (E 171)  
macrogol 3350  
lecitina de soja (E 322)  
óxido de hierro amarillo (E 172)  
carbonato de sodio anhidro (E 500)  
copolímero (1:1) de ácido metacrílico y etil acrilato  
triethyl citrato (E1505)

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

Después de la primera apertura del frasco consumir antes de 3 meses.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters Alu-Alu.

Frascos de HDPE con cierre de PP y desecante.

#### **Tamaños de envase:**

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98\*, 100, 140, 140 (10x14) (5x28), 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140)  
comprimidos gastrorresistentes (blisters).

\*sólo en Alemania

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 140, 140 (10x14) (5x28), 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140)  
comprimidos gastrorresistentes (frascos de HDPE).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
República Checa

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

70019

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Agosto 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>