

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nolpaza 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 40 mg de pantoprazol (como pantoprazol sódico sesquihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

- sorbitol: 36 mg/comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

El comprimido es de color marrón amarillento claro, ovalado y ligeramente biconvexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores

- Esofagitis por reflujo.

Adultos

- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con antibióticos adecuados en pacientes con *H. pylori asociada con 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 de 12 años de edad o mayores:

Esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es de 1 comprimido gastrorresistente de Nolpaza 40 mg al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (2 comprimidos gastrorresistentes de Nolpaza 40 mg al día), especialmente si no han respondido a otros fármacos. Generalmente se requiere un periodo de 4 semanas de tratamiento de esofagitis por reflujo. Si no fuera suficiente, la curación se conseguirá, normalmente, después de un período adicional de 4 semanas.

Adultos

Erradicación de *Helicobacter pylori* (*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. Han de seguirse las pautas locales oficiales (por. ej. recomendaciones estatales) para no crear resistencias bacteriales atendiendo al uso y prescripción normalizado de los agentes antibacterianos. Dependiendo del patrón de resistencia pueden recomendarse las siguientes combinaciones para la erradicación de *H. pylori*.

- a) 1 comprimido gastrorresistente de Nolpaza dos veces al día
+ 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día
+ 500 mg de claritromicina dos veces al día
- b) 1 comprimido gastrorresistente de Nolpaza 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 gastrorresistente de Nolpaza dos veces al día
+ 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día
+ 400 - 500 mg de metronidazol dos veces al día (o 500 mg de tinidazol)

La terapia combinada para erradicación de *H. pylori*, el segundo comprimido de Nolpaza debe tomarse 1 hora antes de la cena. La terapia combinada se suele implementar durante 7 días y puede prolongarse hasta un máximo de 2 semanas. Si es necesario seguir con el tratamiento con pantoprazol para asegurar la curación de la úlcera gástrica y duodenal, se debe seguir las dosis recomendables para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal.

No se aconseja una terapia combinada en los casos de pacientes *H. pylori* negativos. Para dichos casos se recomienda una monoterapia con Nolpaza:

Tratamiento de úlcera gástrica

Un comprimido gastrorresistente de Nolpaza al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de Nolpaza al día) especialmente si no han respondido a otros fármacos. Generalmente se requiere un periodo de 4 semanas de tratamiento de úlcera gástrica. Si no fuera suficiente, la curación se conseguirá, normalmente, después de un período adicional de 4 semanas.

Tratamiento de úlcera duodenal

Un comprimido gastrorresistente de Nolpaza al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de Nolpaza al día) especialmente si no han respondido a otros fármacos. Generalmente para la curación de úlcera gástrica se requiere un periodo de 2 semanas de tratamiento. Si no fuera suficiente el periodo de 2 semanas, la curación se conseguirá después de un período adicional de 2 semanas.

Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas debe iniciarse con una dosis diaria de 80 mg (2 comprimidos de Nolpaza 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 por más tiempo el que está previsto para un control adecuado de ácido.

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

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en edad avanzada.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática grave, no debe excederse de la dosis diaria de 20 mg de pantoprazol (1 comprimido de 20 mg de pantoprazol). Al no disponer datos sobre la eficacia y seguridad de Nolpaza no debe ser usado para la terapia combinada para erradicación de *H. pylori* en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Al no disponer datos sobre la eficacia y seguridad de Nolpaza en pacientes con insuficiencia renal, Nolpaza no debe ser usado para la terapia combinada para erradicación de *H. pylori* en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Niños menores de 12 años:

No se recomienda el uso de Nolpaza en niños menores de 12 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son limitados en este grupo de edad.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzimidazoles sustituidos, al sorbitol o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, durante el período de tratamiento con pantoprazol, deberán monitorizarse regularmente las enzimas hepáticas, especialmente en tratamientos prolongados. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas, debe suspenderse el tratamiento con pantoprazol (ver sección 4.2).

Terapia combinada

En caso de terapia combinada, deben observarse las fichas técnicas de los respectivos medicamentos.

Enfermedad gástrica

La respuesta sintomática a pantoprazol puede enmascarar los síntomas de una enfermedad gástrica y puede por lo tanto, retrasar su diagnóstico.

Si aparecen síntomas de alarma (p. ej.: pérdida de peso importante no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melena) y cuando haya o se sospeche úlcera gástrica, debe excluirse el cáncer.

Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado, debe considerarse la realización de más estudios.

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 sobre la absorción de vitamina B12

En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones 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 debería tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo respecto a una absorción reducida de dicha vitamina.

Tratamiento a largo plazo

En tratamientos a largo plazo, especialmente cuando excedan de un periodo de 1 año, los pacientes deberán controlarse regularmente.

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

El tratamiento con Nolpaza puede producir un riesgo ligeramente superior de infecciones gastrointestinales, causadas por las bacterias como *Salmonella* y *Campylobacter* y *C.difficile*.

Hipomagnesemia

En raras ocasiones se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como pantoprazol, durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. La hipomagnesemia puede producir hipocalcemia y/o hipopotasemia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP.

Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (por ejemplo los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Fracturas de huesos

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones en la piel, especialmente en las zonas expuestas al sol, y si se acompañan de artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato y el profesional sanitario deberían considerar la suspensión de pantoprazol. Los LECS después del tratamiento previo 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 Nolpaza 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 inhibidor de la bomba de protones.

Nolpaza contiene sorbitol y sodio

Este medicamento contiene 36 mg de sorbitol en cada comprimido.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 una 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 tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos tales 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 (warfarina o fenprocumon)

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 que el uso concomitante de altas dosis de metotrexato (ej. 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones, incrementa los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto cuando se utilizan altas dosis de metotrexato, por ejemplo en cáncer y psoriasis, puede ser necesaria 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 medicamentos que se metabolizan igualmente mediante estas rutas metabólicas, como carbamacepina, 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 pantoprazol y los medicamentos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático.

Los resultados procedentes de distintos estudios de interacción demuestran que pantoprazol no afecta el metabolismo de principios activos metabolizados por la CYP1A2 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol) ni interfiere con la glicoproteína-p relacionada con la absorción de digoxina.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

También se han realizado estudios de interacción administrando pantoprazol de forma concomitante con antibióticos (claritromicina, metronidazol y amoxicilina). No se han encontrado interacciones con relevancia clínica.

Medicamentos que inhiben o inducen 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 300-1.000 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 Nolpaza 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/bebés. Por lo tanto, la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Nolpaza deberá tomarse en función del beneficio de la lactancia para el niño, y el beneficio del tratamiento con Nolpaza para la madre.

Fertilidad

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

Embarazo

Lactancia

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pantoprazol no tiene ninguna influencia o ésta es insignificante sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones adversas tales como mareos y trastornos visuales (ver sección 4.8). Si los pacientes se ven afectados, no deben conducir ni manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Puede esperarse que un 5 % de los pacientes experimente reacciones adversas al medicamento (RAM).

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas con pantoprazol, ordenadas 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 $< 1/100$)

- Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- Muy raras ($< 1/10\ 000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

No es posible establecer una frecuencia de Reacción Adversa para todas las reacciones adversas obtenidas durante la experiencia de poscomercialización, 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.

Listado tabulado de reacciones adversas

Tabla 1: Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia poscomercialización

<i>Frecuencia</i>	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
ORGANO SISTEMA					
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; leucopenia, pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia e incremento de lípidos (triglicéridos, colesterol); cambios de peso		Hiponatremia; hipomagnesemia (Ver sección 4.4); hipocalcemia ¹ ; hipopotasemia ¹
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Depresión (y todas las agravaciones)	Desorientación (y todas las agravaciones)	Alucinaciones: confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como empeoramiento de estos síntomas en caso de que preexistan)
Trastornos del sistema nervioso		Cefaleas, Vértigos	Alteraciones del gusto		Parestesia
Trastornos oculares			Trastornos de la visión/visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; náuseas/ vómitos; distensión abdominal y meteorismo; estreñimien-			Colitis microscópica

		to; sequedad de boca; dolor abdominal y malestar.			
Trastornos hepatobiliares		Incremento de los valores de las enzimas hepáticas (transaminasas, γ -GT)	Aumento de los niveles de 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 Lyell; eritema multiforme; fotosensibilidad, lupus eritematoso subcutáneo agudo (ver sección 4.4); reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4)	Artralgia; mialgia		Espasmo muscular ²
Trastornos renales y urinarios					Nefritis Tubulointersticial (NTI) (con posible progresión a fallo renal)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga y malestar general	Elevación de la temperatura corporal; edema periférico		

¹ Hipocalcemia y/o hipotasemia puede estar relacionada con la aparición de hipomagnesemia (ver sección 4.4)

² Espasmos musculares como una consecuencia de la alteración de electrolitos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

Dosis sistémicas de hasta 240 mg administrados por vía intravenosa durante 2 minutos fueron bien toleradas.

Tratamiento

Dado que pantoprazol se une extensivamente a proteínas éste no es fácilmente dializable.

En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, no pueden darse recomendaciones terapéuticas específicas aparte de 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 la inhibición específica sobre la bomba de protones de las células parietales.

Pantoprazol se convierte en su forma activa en el medio ácido de las células parietales donde inhibe la enzima H⁺/K⁺ ATPasa, es decir, 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 pacientes, la desaparición de los síntomas se consigue a las 2 semanas. Al igual que con otros inhibidores de la bomba de protones e inhibidores del receptor H₂, el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago, y de ese modo un aumento de gastrina en proporción a la reducción de la acidez. El aumento de gastrina reversible. Como pantoprazol se une a una zona distal de la enzima a nivel del receptor celular, puede afectar a la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo si se administra por vía oral o por vía intravenosa.

Los valores de gastrina en ayunas aumentan bajo pantoprazol. En un uso a corto plazo, la mayoría de las veces los niveles no exceden el límite superior de la normalidad. Durante tratamientos a largo plazo, los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. Sin embargo, un incremento excesivo únicamente se produce en casos aislados. Como resultado, se observa un aumento de leve a moderado del número de células endocrinas específicas (ECL) del estómago, que se produce en una minoría de los casos durante tratamientos a largo plazo (similar a la hiperplasia adenomatoide). Sin embargo, según los estudios realizados hasta ahora, la formación de precursores carcinoides (hiperplasia atípica) o carcinoides gástricos encontrados en experimentos animales (ver *sección 5.3*) no se ha observado en humanos.

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.

Según los resultados obtenidos en estudios realizados en animales, no se puede descartar por completo la influencia de tratamientos a largo plazo, superiores a un año, con pantoprazol sobre los parámetros endocrinos del tiroides.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pantoprazol se absorbe rápidamente, alcanzándose la concentración plasmática máxima incluso tras una dosis única oral de 40 mg. Por término medio, al cabo de 2,5 h tras la administración, se alcanzan concentraciones séricas máximas de entre 2 - 3 µg/ml, permaneciendo estos valores constantes tras la administración múltiple. Los valores farmacocinéticos no varían tras una administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la cinética de pantoprazol en plasma es lineal después de la administración tanto oral como intravenosa.

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido fue de aproximadamente el 77%. La ingesta concomitante de alimentos no influyó sobre el AUC, sobre la concentración plasmática máxima o sobre la biodisponibilidad. Con la ingesta de alimentos sólo aumentará la variabilidad del tiempo de latencia.

Distribución

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

Metabolismo o 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 aproximadamente de 1 hora y el aclaramiento de 0,1 l/h/kg. Algunos sujetos presentaron eliminación retrasada. Debido a la unión específica de pantoprazol a la bomba de protones de la célula parietal, la semivida de eliminación no se correlaciona con su duración de acción más prolongada (inhibición de secreción ácida).

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según Child) los valores de vida media aumentaron hasta entre 7 - 9 h y los valores de AUC aumentaron en un factor de 5 - 7, la concentración máxima en suero solamente se incrementó ligeramente, en un factor de 1,5 comparado con sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

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

Metabolizadores lentos

Aproximadamente un 3% de la población Europea carece de la enzima funcional CYP2C19 y éstos reciben el nombre de metabolizadores lentos. En estos individuos el metabolismo de pantoprazol está probablemente catalizado sobre todo por CYP3A4. Tras la administración de una dosis única de 40 mg de pantoprazol, la media del área bajo la curva tiempo-concentración plasmática fue aproximadamente 6 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos con la enzima funcional CYP2C19 (metabolizadores rápidos). Concentraciones plasmáticas máximas medias incrementaron en un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de pantoprazol.

Población pediátrica

Tras la administración de dosis orales únicas de 20 o 40 mg de pantoprazol a niños de edades entre 5-16 años, la AUC y la Cmax se encontraron dentro del rango correspondiente a los valores para 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 el aclaramiento de pantoprazol y la edad o el peso. El AUC y el volumen de distribución estaban de acuerdo con los datos en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis durante 2 años en ratas se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, se hallaron papilomas de células escamosas en los preestómagos de las ratas. El mecanismo que conduce a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazoles sustituidos ha sido cuidadosamente investigado y se ha llegado a la conclusión de que es una reacción secundaria a los niveles séricos masivamente elevados de gastrina, que se presentan en la rata durante el tratamiento crónico. En los estudios a 2 años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y ratones hembras y fue interpretado como debido a la elevada tasa de metabolización hepática de pantoprazol.

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

En un estudio peri-postnatal de reproducción en ratas diseñado para evaluar el desarrollo óseo, se observaron signos de toxicidad en las crías (mortalidad, menor peso corporal medio, menor ganancia media de peso corporal y crecimiento óseo disminuido) con exposiciones (C_{máx}) de aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos. Al final de la fase de recuperación, los parámetros óseos fueron similares en todos los grupos y los pesos corporales mostraron también una tendencia hacia la reversibilidad del efecto después de un periodo de recuperación sin medicación. Se observó un incremento de la mortalidad solamente en las crías de rata en el periodo anterior al destete (hasta 21 días de edad), lo que se estima que se corresponde con niños de hasta 2 años de edad. No está clara la relevancia de este hallazgo para la población pediátrica. No se observaron efectos adversos en un estudio peri-postnatal previo realizado en

ratas a dosis de 3 mg/kg, ligeramente inferior en comparación con la dosis baja de 5 mg/kg administrada en el estudio referido anteriormente.

Las investigaciones no han revelado evidencia de alteraciones en la fertilidad o efectos teratogénicos. Se investigó en ratas la penetración a través de placenta, y se encontró 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 del comprimido:

Manitol
Crospovidona (tipo A, tipo B)
Carbonato de sodio
Sorbitol (E-420)
Estearato de calcio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Povidona
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Propilenglicol
Copolímero etilacrilato-ácido metacrílico
Laurilsulfato de sodio
Polisorbato 80
Macrogol 6000
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

Frasco de HDPE

Después de abrir el frasco por primera vez, el producto debe usarse en 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco de HDPE: Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (OPA/Aluminio/PVC película y lámina de aluminio) en el envase de cartón.

Tamaño del envase: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 o 140 comprimidos gastrorresistentes.

Frasco del plástico HDPE con una cápsula desecante de sílice gel y tapón de rosca PP a prueba de manipulaciones:

Tamaño de envase: 250 comprimidos gastrorresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.516

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

Fecha de la primera autorización: 3 de octubre 2011

Fecha de la última renovación: 14 de julio de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023

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/>)