FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol SUN 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 20 mg de pantoprazol (como pantoprazol sódico sesquihidrato 22,6 mg).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.
Comprimido recubierto amarillo, ovalado, biconvexo, con la marca "II" impresa en una de las caras y liso por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pantoprazol está indicado para uso en adultos y adolescentes a partir de 12 años para:
Enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomática.

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

Pantoprazol está indicado para uso en adultos para:
Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs (ver sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

Síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
La dosis oral recomendada es de un comprimido de Pantoprazol SUN 20 mg al día. El alivio de los síntomas generalmente se logra después de un período de 2 a 4 semanas. Si no fuera suficiente, el alivio de los síntomas se conseguirá, normalmente, después de un período adicional de 4 semanas. En pacientes en los cuales se ha conseguido el control o alivio de los síntomas, la reaparición de los mismos puede ser controlada con un régimen de tratamiento "a demanda" de 20 mg/día, tomando un comprimido cuando sea necesario. En los pacientes en los que no se haya conseguido el adecuado control de los síntomas con el tratamiento "a demanda", se valorará el paso a un tratamiento continuo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la esofagitis por reflujo
Para el tratamiento a largo plazo se recomienda una dosis de mantenimiento de un comprimido de Pantoprazol SUN 20 mg al día, aumentándose a 40 mg de pantoprazol al día si se produjera una recaída. Para este caso puede utilizarse Pantoprazol SUN 40 mg comprimidos. Después de la curación de las recaídas puede de nuevo reducirse la dosis a Pantoprazol 20 mg comprimidos.

Adultos:
Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs.

La dosis oral recomendada es de un comprimido de Pantoprazol SUN 20 mg al día.

Pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe superarse la dosis diaria de 20mg de pantoprazol (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal (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 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
Vía oral.
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 o a alguno de los excipientes listados 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 el uso a largo plazo. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas, debe suspenderse el tratamiento con Pantoprazol SUN 20 mg (ver sección 4.2).

Administración conjunta con AINEs
El uso de Pantoprazol SUN 20 mg para la prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, debe estar restringido a pacientes que requieren tratamiento continuado con AINEs y presentan un elevado riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este elevado riesgo debe ser evaluado según factores de riesgo individuales, p.ej.: edad avanzada (>65 años), antecedentes de úlcera gástrica o duodenal o sangrado en el tracto gastrointestinal superior

Enfermedad gástrica
La respuesta sintomática a pantoprazol puede enmascarar los sintomas de una enfermedad gástrica y puede por lo tanto retrasar su diagnóstico.
En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.ej. pérdida de peso significativo no intencionado, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melenas) y cuando se sospeche o evidencie úlcera gástrica debe excluirse su malignidad
Se considerará el seguimiento de 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
Pantoprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de 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 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 de un periodo de 1 año, los pacientes deberán permanecer bajo una vigilancia regular.

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias
El tratamiento con Pantoprazol puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como la *Salmonella*, *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. Se 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, principalmente si se usan a dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año), pueden aumentar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobretodo 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentas 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 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.
Advertencia sobre excipientes
Este medicamento contiene 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 farmacocinetica 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, e.j. 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 (e.j. 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 (fenprocumón 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 algun caso de aumento de RNI y del tiempo de protombina 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 observado que el uso concomitante con altas dosis de metotrexato (ej. 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto,en los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

casos en que se utiliza metotrexato a altas dosis, por ejemplo cáncer o psoriasis, debe considerarse el interrupción temporal de pantoprazol.

Otros estudios de interacción

Pantoprazol se metaboliza extensamente 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 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 el pantoprazol y los medicamentos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático.

Los resultados de estudios sobre un registro de interacciones 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-glicoproteína, relacionada con la obsorción de digoxina.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

Se han realizado también estudios de interacción administrando pantoprazol de forma concomitante 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 seccion 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 decisiónde interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con pantoprazol deberá tomarse en función del beneficio de la lactancia para el niño, y el beneficio del tratamiento con pantoprazol para las madres.

Fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No hubo 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 no tiene ninguna influencia o ésta es insignificante sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas.
Pueden aparecer reacciones adversas tales como vértigos y trastornos de la visión (ver sección 4.8). En ese caso, los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Puede esperarse que aproximadamente un 5% de los pacientes experimenten 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (< 1/10.000), desconocidas (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 post comercialización,, 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.

Frecuencia / Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
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 la nutrición			Hiperlipidemia y elevación de los lípidos(triglicéridos ,colesterol); Cambios de peso		Hiponatremia, Hipomagenesemia (ver sección 4.4); hipocalcemia (1) hipopotasemia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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; vértigos	Trastornos del gusto		Parestesia
Trastornos oculares			Trastornos de la visión / visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea, nauseas/ vómitos; Distensión abdominal y meteorismo ;estreñimiento, sequedad de boca, molestias y dolor abdominal			Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares		Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas γ-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 Lyel, eritema multiforme, fotosensibilidad. Lupus eritematoso cutáneo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

					subagudo (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		Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios					Nefritis intersticial (con posible progresión a fallo renal)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		Astenia, fatiga y malestar	Aumento de la temperatura corporal, edema periférico		

(1) Hipocalcemia y/o hipopotasemia 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: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.
Exposición sistémicas de hasta 240 mg administrados por vía intravenosa durante 2 minutos, fueron bien toleradas. Pantoprazol no se dializa fácilmente debido a su amplia unión a proteínas plasmáticas.
En caso de sobredosis, con signos clínicos de intoxicación, no se hacen recomendaciones terapéuticas específicas, aparte del tratamiento sintomático y de apoyo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 sobre la bomba de protones de las células parietales.

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el entorno de las células parietales donde inhibe a la enzima H^+/K^+ ATPasa, es decir, en la etapa final de la producción de ácido clorhídrico en el estómago. La inhibición es dosis dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como a la estimulada. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H_2, el tratamiento con pantoprazol produce una reacción 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 carcinoide (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 antisecretores, 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 20 mg. Se consiguen unas concentraciones séricas máximas entre 1-1,5 μg/ml en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

una media de aproximadamente 2,0-2,5 h 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 ras 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 periodo 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 hora 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 principal bajo la curva de 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 requiere una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con insuficiencia renal limitada (incluyendo pacientes en diálisis). Como en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Solamente muy pequeñas cantidades de pantoprazol son
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 3 y 6 h y los valores AUC aumentan en un factor de 3-5, la concentración máxima en suero sólo se incrementa ligeramente, en un factor de 1,3 en comparación con sujetos sanos.

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

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

Poblacion pediátrica Tras la administración de dosis únicas orales de 20 ó 40 mg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 5 y los 16 años, se observaron valores de AUC y Cmax que estaban en el rango de los valores correspondientes en adultos.
Tras la administración de dosis únicas i.v. de 0.8 ó 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 de 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 con 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 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 (Cmáx) 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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Carbonato de sodio anhidro,
Manitol,
Crospovidona, tipo A
Hidroxipropil celulosa,
Celulosa microcristalina
Estearato de cálcio

Sub-Recubrimiento
Hipromelosa
Propilenglicol
Povidona K30
Dióxido de titanio (E-171)

Recubrimiento entérico
Copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)
Citrato de trietilo
Laurilsulfato sódico
Dióxido de titanio (E-171)
Talco
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.
Frasco de HDPE: 100 días después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de blister Al /Al: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 y envase clínico de 500 comprimidos.
o
Frasco de HDPE con cierre de rosca con 60 o 100 comprimidos gastrorresistentes. El frasco contiene una bolsita de desecante con gel de sílice. El contenido del sobre no debe comerse.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.115

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

Julio de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios