

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Bluefish 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 40 mg de pantoprazol (como 45,10 mg pantoprazol sódico sesquihidratado).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes.

Los comprimidos son amarillos, ovalados, biconvexos y lisos.

Las dimensiones de los comprimidos son las siguientes:

- Ancho: 6,35 mm $\pm$ 0,32 mm (6,03 mm - 6,67 mm)
- Longitud: 12,00 mm $\pm$ 0,60 mm (11,40 mm - 12,60 mm)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Esofagitis por reflujo.

Pantoprazol Bluefish 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 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 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 condiciones hipersecretoras patológicas

En el tratamiento a largo plazo del síndrome de Zollinger-Ellison y de otras condiciones hipersecretoras patológicas, la dosis inicial es de 80 mg al día (2 comprimidos gastrorresistentes de pantoprazol 40 mg). Después, se puede aumentar o disminuir la dosis según sea necesario guiándose por los niveles de secreción de ácido gástrico. Con dosis por encima de los 80 mg al día, la dosis debe dividirse y tomarse dos veces al día. Es posible aumentar temporalmente la dosis por encima de los 160 mg de pantoprazol, pero no se debe aplicar más tiempo del necesario para adecuar el control de ácido. La duración del tratamiento en el

síndrome de Zollinger-Ellison y en otras condiciones hipersecretoras patológicas es ilimitada y debe adaptarse de acuerdo a las necesidades clínicas.

Poblaciones especiales

Pacientes con 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 con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática severa no debe excederse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol (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).

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 benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, deben supervisarse continuamente las enzimas hepáticas durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En caso de elevación de enzimas hepáticas, deberá interrumpirse el tratamiento (ver sección 4.2).

Terapia de combinación

En el caso de terapia combinada, deben tenerse en cuenta las fichas técnicas de los medicamentos respectivos.

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 (por ejemplo, pérdida significativa de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, se debe descartar malignidad.

Se debe considerar investigaciones adicionales si los síntomas persisten a pesar del 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, 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 la vitamina B12

En pacientes con síndrome Zollinger-Ellison y otras patologías hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, pantoprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de ácido, podría reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipo- o aclorhidria. Esto debe ser considerado en pacientes con reducción de las reservas corporales o factores de riesgo para la reducción de la absorción de vitamina B12 en el tratamiento a largo plazo o si se observan los respectivos síntomas clínicos.

Tratamiento a largo plazo

En el tratamiento a largo plazo, especialmente cuando excedan de un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia regular.

Infecciones gastrointestinales causadas por bacterias

El tratamiento con Pantoprazol Bluefish puede dar lugar a un riesgo ligeramente elevado de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como la Salmonella y Campylobacter y C. difficile.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentes 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 Bluefish. 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.

Hipomagnesemia

Raramente se ha informado de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como pantoprazol por lo menos durante tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Se pueden producir manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen en forma insidiosa y pasarse por alto. La hipomagnesemia puede producir hipocalcemia y/o hipopotasemia (ver sección 4.8). En los pacientes más afectados, la hipomagnesemia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejoró después de la sustitución de magnesio y la suspensión del PPI.

Para los pacientes que vayan a estar en tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales sanitarios deben considerar la medición de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se utilizan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), pueden aumentar ligeramente el riesgo de cadera, muñeca y fractura de la columna, predominantemente en los ancianos o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fractura un 10-40%. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo a las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACGs) en relación con el uso de pantoprazol con frecuencia no conocida, entre las que se incluyen el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica y sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser mortales o potencialmente mortales (ver sección 4.8). Los pacientes deben recibir información sobre los signos y los síntomas, además de someterse a una estricta supervisión de posibles reacciones cutáneas. Si se refieren signos y síntomas indicativos de estas reacciones, debe detenerse el tratamiento con pantoprazol inmediatamente y considerarse un tratamiento alternativo.

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 Bluefish 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.

Pantoprazol Bluefish contiene sodio

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 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, por ejemplo, algunos antifúngicos azoles 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 cuya absorción depende del pH ácido intragástrico, como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad (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 (fenprocumón o warfarina)

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afecta a la farmacocinética de la warfarina, del fenprocumón 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 fenprocumón. 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 fenprocumón 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 metotrexato a dosis altas (por ejemplo, 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones aumenta los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto, cuando se utiliza metotrexato a dosis altas, por ejemplo, en el cáncer y la psoriasis, puede ser necesario considerar una retirada temporal de pantoprazol.

Otros estudios de interacciones

El Pantoprazol se metaboliza extensamente en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 y otras rutas metabólicas incluida la oxidación por el CYP3A4.

Los estudios de interacciones con medicamentos también metabolizados por estas vías, como la carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino, y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinil estradiol, no revelaron interacciones clínicamente 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 una serie de estudios de interacciones demuestran que el pantoprazol no afecta al metabolismo de sustancias activas metabolizados por CYP1A2 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tales como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con la absorción de la p-glicoproteína relacionada con la digoxina.

No hubo interacciones con antiácidos administrados de forma concomitante.

Los estudios de interacción han sido realizados por la administración concomitante de pantoprazol con los antibióticos correspondientes (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

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.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Se han detectado casos de falsos positivos para tetrahydrocannabinol (THC) en algunos análisis de orina en los pacientes que reciben pantoprazol. Se debería plantear el uso de un método de confirmación alternativo para verificar los resultados positivos.

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 Bluefish.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, no se recomienda tomar Pantoprazol Bluefish durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado 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 la excreción en la leche humana. No puede excluirse que exista un riesgo para los recién nacidos/bebes. Por lo tanto, la decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Pantoprazol Bluefish debe hacerse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Pantoprazol Bluefish 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 no tiene ninguna influencia o ésta es insignificante sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas.

Podrían presentarse efectos adversos tales como mareos y alteraciones visuales (ver sección 4.8). Bajo estas condiciones, los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se espera que aproximadamente el 5% de los pacientes puedan experimentar reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas con pantoprazol, clasificados bajo la siguiente clasificación de frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); muy 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 aplicar una frecuencia de Reacción Adversa para todas las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización, y por lo tanto se mencionan con una frecuencia "no conocida". Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Trastornos de la			Agranulocitosis	Trombocitopenia;	

sangre y sistema linfático				Leucopenia; Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica y choque anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemias y aumento de los lípidos (triglicéridos, colesterol); Cambio de peso		Hiponatremia; Hipomagnesemia (ver sección 4.4); Hipocalcemia ⁽¹⁾ ; Hipopotasemia ⁽¹⁾
Trastornos psiquiátricos		Alteraciones del sueño	Depresión (y agravaciones),	Desorientación (y agravaciones)	Alucinación; Confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como agravamiento de estos síntomas en caso de preexistencia)
Trastornos del sistema nervio		Cefalea; Mareo,	Alteraciones del gusto		Parestesia
Trastornos oculares			Alteraciones en la visión/visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; Nauseas/vómitos; Distensión abdominal e hinchazón; Estreñimiento; Boca seca; Dolor abdominal y malestar			Colitis microscópica
Trastornos Hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas, γ -GT)	Aumento de bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Fallo hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash/exantema/erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema,		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de

					Lyell (NET), Eritema multiforme, Fotosensibilización, Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4). Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca o 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 en el sistema reproductor y en las mamas			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga y malestar	Aumento de la temperatura corporal y edema periférico		

1. Hipocalcemia y/o hipopotasemia pueden estar relacionadas 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

No se conocen síntomas de sobredosis en el ser humano.

La exposición sistemática de hasta 240 mg administrados por vía i.v. en un intervalo de 2 minutos fueron bien tolerados.

Debido a que pantoprazol se encuentra ampliamente unido a proteínas, no es directamente dializable.

Los casos de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, además del tratamiento sintomático y de apoyo, no se pueden hacer recomendaciones terapéuticas específicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones.

Código ATC: A02BC02

Mecanismo de acción

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

El pantoprazol es convertido a su forma activa en el entorno de las células parietales donde inhibe a la enzima H^+ , K^+ -ATPasa, en la etapa final en la producción de ácido hidroclorehídrico en el estómago. La inhibición es dosis-dependiente y afecta tanto la secreción ácida estimulada como la basal. En la mayoría de los pacientes, el alivio de los síntomas se logra en 2 semanas. Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones e inhibidores de los receptores H_2 , el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago y por lo tanto un incremento en la gastrina proporcional a la reducción de acidez. El incremento de la gastrina es reversible. Debido a que 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 o gastrina). El efecto es el mismo ya sea que el producto se administre oralmente o por vía intravenosa.

Efectos farmacodinámicos

Los valores de gastrina en ayunas incrementan con el uso de pantoprazol. Con el uso de corto plazo, en la mayoría de los casos no exceden el límite superior normal. Durante el tratamiento de largo plazo, los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. Sin embargo, en unos pocos casos se produce un incremento excesivo. Como resultado, se produce un incremento de leve a moderado en el número de células endócrinas específicas (células ECL) en el estómago en una minoría de casos durante el tratamiento a largo plazo (desde hiperplasia simple hasta adenomatoide). Sin embargo, de acuerdo con los estudios realizados hasta ahora, la formación de precursores carcinoides (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos tal como se encontró en experimentos con animales (ver la sección 5.3) no se han encontrado en humanos.

Una influencia en el tratamiento a largo plazo con pantoprazol que exceda un año no puede ser completamente descartado basándose en parámetros endócrinos de las enzimas tiroideas y hepáticas de acuerdo con los resultados de estudios en animales.

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 y la concentración máxima en el plasma es alcanzada incluso después de una dosis oral única de 40 mg. En una media de aproximadamente 2,5 horas post-administración, se alcanzan las concentraciones séricas máximas de 2–3 µg/ml, 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. Hubo unos pocos casos de sujetos con eliminación retardada. Debido a la unión específica del pantoprazol a las bombas de protones de la célula parietal, la vida media de eliminación no está correlacionada con la duración de acción más prolongada (inhibición de la secreción de ácido).

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 reducción de la dosis cuando el pantoprazol es administrado a pacientes con deterioro de la función renal (incluyendo a pacientes en diálisis). Igual que en pacientes sanos, la semivida del pantoprazol es corta. Únicamente pequeñas dosis de pantoprazol son dializadas. Aunque el metabolito principal tiene una semivida moderadamente prolongada (2–3h), la excreción es rápida por lo que su acumulación no ocurre.

Insuficiencia hepática

Aunque para los pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según *Child*) la vida media aumentó a valores de entre 7 y 9 h y los valores de AUC aumentaron por un factor de 5-7, la concentración sérica máxima aumenta solo levemente por un factor de 1,5 en comparación con los sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

Un leve aumento del AUC y de C_{max} en los voluntarios de edad avanzada comparado con sus contrapartes más jóvenes no es clínicamente relevante.

Población pediátrica

Tras la administración de una dosis única de 20 o 40 mg de pantoprazol a niños de 5 – 16 años, el AUC y C_{max} estuvieron en el rango de valores correspondiente a los adultos.

Tras la administración de dosis únicas IV de 0,8 o 1,6 mg/kg de pantoprazol a niños de 2 - 16 años no hubo asociación significativa entre el aclaramiento de pantoprazol y la edad o peso. El AUC y el volumen de distribución correspondieron a los datos obtenidos en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En un estudio de dos años de carcinogenicidad en ratas se encontraron neoplasmas neuroendocrinos. Además, se encontraron papilomas celulares escamosos en el preestómago de las ratas. El mecanismo que conlleva a la formación de carcinoácidos gástricos por benzimidazol sustituido ha sido cuidadosamente investigado y concluye que es una reacción secundaria a los niveles de gastrina masivamente elevados que ocurren en la rata durante el tratamiento crónico con altas dosis.

En estudios de dos años en roedores se observó un incremento en el número de tumores hepáticos en ratas y en hembras de ratón y se concluyó que fue ocasionado debido a la alta tasa metabólica de pantoprazol en el hígado.

Se observó un ligero incremento en los cambios neoplásicos de la glándula tiroides en el grupo de ratas que recibió la dosis más alta (200 mg/kg). La ocurrencia de estos neoplasmas está asociada con los cambios inducidos por el pantoprazol en la lisis de tiroxina en el hígado de la rata. Ya que la dosis terapéutica en el ser humano es baja, no se esperan efectos adversos en las glándulas 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_{max}) 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato disódico anhidro
Manitol
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Hipromelosa
Citrato trietilo
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)
Metacrilato copolímero de acrilato de etilo (1:1)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster Alu/Alu: 7, 14, 28, 56, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72528

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

30.03.2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

30/04/2026

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/>).