

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Mylan Pharmaceuticals 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 45,100 mg de pantoprazol sódico sesquihidratado, equivalente a 40 mg de pantoprazol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo plátano, ovalados, de aproximadamente 5,7 mm x 11,6 mm, biconvexos, que están en blanco en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

- Esofagitis por reflujo.

Adultos

- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con una terapia apropiada con antibióticos en pacientes con úlceras asociadas a *H. pylori*.
- Úlcera gástrica y duodenal.
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades patológicas de hipersecreción.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis recomendada

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

Esofagitis por reflujo

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales la dosis debe duplicarse (aumentar a 2 comprimidos de pantoprazol al día) sobre todo cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Generalmente se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, la curación por lo general se logrará en un nuevo plazo de 4 semanas.

Adultos

Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con dos antibióticos apropiados

En los pacientes *H. pylori* positivos con úlcera gástrica y duodenal, la erradicación de la bacteria debe lograrse con una terapia combinada. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales locales (por ejemplo, las recomendaciones nacionales) sobre la resistencia bacteriana y el uso apropiado y prescripción

de los agentes antibacterianos. Dependiendo del patrón de resistencia, pueden recomendarse las siguientes combinaciones para la erradicación de *H. pylori*:

- a) un comprimido de pantoprazol dos veces al día
+ amoxicilina 1000 mg dos veces al día
+ claritromicina 500 mg dos veces al día

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

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

En la terapia de combinación para la erradicación de la infección por *H. pylori*, el segundo comprimido de pantoprazol debe tomarse una hora antes de la cena. La terapia de combinación se lleva a cabo durante 7 días en general y se puede prolongar por un período de 7 días más para una duración total de hasta dos semanas. Si se indica el tratamiento adicional con pantoprazol para asegurar la curación de las úlceras, deben considerarse las recomendaciones de dosis para úlceras duodenales y gástricas.

Si la terapia de combinación no es una opción, por ejemplo, si el paciente ha dado resultado negativo para *H. pylori*, se aplicarán las siguientes dosis para una monoterapia con pantoprazol:

Tratamiento de la úlcera gástrica

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales la dosis puede duplicarse (aumentar a 2 comprimidos de pantoprazol al día) sobre todo cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Generalmente se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de las úlceras gástricas. Si esto no es suficiente, la curación por lo general se logrará en un nuevo plazo de 4 semanas.

Tratamiento de la úlcera duodenal

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales la dosis puede duplicarse (aumentar a 2 comprimidos de pantoprazol al día) sobre todo cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Una úlcera duodenal generalmente se cura en 2 semanas. Si un período de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, la curación se logra en casi todos los casos en un nuevo plazo de 2 semanas.

Zollinger-Ellison y otras enfermedades patológicas de hipersecreción

Para la gestión a largo plazo de Zollinger-Ellison y otras enfermedades de hipersecreción patológica, los pacientes deben comenzar el tratamiento con una dosis diaria de 80 mg (dos comprimidos de pantoprazol 40 mg). Posteriormente, la dosis puede ser ajustada, hacia arriba o hacia abajo según sea necesario, utilizando las mediciones de la secreción ácida gástrica. Con dosis superiores a 80 mg al día, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día. Un aumento temporal de la dosis por encima de 160 mg de pantoprazol es posible, pero no debe aplicarse más de lo necesario para un control de ácido adecuado. La duración del tratamiento en el síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas de hipersecreción no es limitada y debe adaptarse en función de las necesidades clínicas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica menor de 12 años

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).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe excederse la dosis diaria de 20 mg de pantoprazol (1 comprimido de 20 mg de pantoprazol). No debe utilizarse pantoprazol en el tratamiento combinado para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con disfunción hepática de moderada a severa, ya que actualmente

no hay datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de pantoprazol en el tratamiento de combinación en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse y deben ser ingeridos enteros 1 hora antes de las comidas con un poco de agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, benzimidazoles sustituidos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a los medicamentos de combinación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

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

Tratamiento combinado

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 (p. ej., pérdida significativa de peso no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melenas) y cuando se sospeche o se evidencie úlcera gástrica, debe descartarse que sea maligno.

Se considerará el seguimiento de las investigaciones si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado.

Administración con inhibidores de la proteasa del VIH

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

Influencia en la absorción de vitamina B12

En pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison y con otras enfermedades patológicas de hipersecreción que requieren tratamiento a largo plazo, pantoprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de la secreción de ácido, podría reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debería tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo o si se observan los respectivos síntomas clínicos en pacientes con déficit de la vitamina B12 o con factores de riesgo respecto a una absorción reducida de dicha vitamina.

Tratamientos 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 causadas por bacterias

El tratamiento con pantoprazol puede conducir a un ligero incremento del riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como por *Salmonella* y *Campylobacter* o *C.difficile*.

Hipomagnesemia

Se ha notificado hipomagnesemia severa en pacientes tratados con IBP como pantoprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden aparecer manifestaciones severas de hipomagnesemia, como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma insidiosa y pueden pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la administración de magnesio y la suspensión del IBP.

Los profesionales sanitarios deben medir los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBPs y, periódicamente, durante el tratamiento en aquellos pacientes que vayan a estar en tratamiento prolongado o los que toman IBPs con digoxina u otros medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos).

Fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis elevadas y durante largos periodos de tiempo (> 1 año), podrían aumentar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en personas de edad avanzada o con otros factores de riesgo reconocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden elevar el riesgo medio de fracturas entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberían recibir atención de acuerdo a las guías clínicas vigentes y deberían tener una ingesta adecuada de vitamina D y de calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian con casos muy poco frecuentes de LECSA. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, y si se acompaña de artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato y el profesional sanitario debería considerar la suspensión del tratamiento con pantoprazol. El hecho de haber sufrido LECSA tras un tratamiento anterior con un inhibidor de la bomba de protones podría incrementar el riesgo de LECSA 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, eso 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 inhibición profunda y de larga duración de la secreción de ácido gástrico, 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, 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 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 protombina en pacientes que toman IBPs conjuntamente con warfarina o fenprocumon. Los aumentos en la RNI y el tiempo de protombina 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 protombina.

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

Otros estudios de interacciones

Pantoprazol se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 y otras vías metabólicas incluyen la oxidación por el CYP3A4.

Los estudios de interacciones con medicamentos metabolizados también con estas vías, como la carbamazepina, el diazepam, glibenclamida, nifedipino, fenitoína y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinilestradiol 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 demuestran que la interacción de pantoprazol no afecta el metabolismo de los principios activos metabolizados por CYP1A2 (como la cafeína, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (por ejemplo, metoprolol), CYP2E1 (como el etanol) o no interfiere con la absorción de la digoxina relacionada con la p-glicoproteína.

No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

También se han llevado a cabo estudios de interacciones administrando pantoprazol concomitantemente con los antibióticos respectivos (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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

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

Lactancia

En estudios en animales se ha mostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. No existen datos suficientes sobre la excreción de pantoprazol en la leche materna, aunque se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. No puede excluirse que exista un riesgo para los recién nacidos/bebes. Por lo tanto, la decisión de interrumpir la lactancia o 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 la madre..

Fertilidad

En los estudios en animales no hubo evidencias de alteración de la fertilidad después de la administración de pantoprazol (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El pantoprazol puede tener una influencia menor en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse reacciones adversas tales como mareos y alteraciones visuales (ver sección 4.8). Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas

4.8. Reacciones adversas

Aproximadamente el 5% de los pacientes pueden sufrir reacciones adversas al medicamento (RAM). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son la diarrea y dolor de cabeza, que ocurren en aproximadamente el 1% de los pacientes.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas con pantoprazol, ordenadas según la siguiente clasificación por frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocida (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”.

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 experiencia post-comercialización

Frecuencia Sistema de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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 la nutrición			Hiperlipidemias y aumento de lípidos (triglicéridos, colesterol); Cambios en el peso		Hiponatremia Hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipocalcemia en asociación con hipomagnesemia; Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Depresión (y todos los agravantes)	Desorientación (y todos los agravantes)	Alucinaciones; Confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como el agravamiento de estos síntomas en caso de que ya existieran)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea; Vértigos	Trastornos del gusto		Parestesia
Trastornos oculares			Trastornos en la visión / visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; Náuseas / vómitos; Distensión abdominal y flatulencia; Estreñimiento; Boca seca; Dolor abdominal y malestar			Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas, γ -GT)	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Insuficiencia hepatocelular

Frecuencia Sistema de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción/ exantema/ erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4.); Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)	Artralgia; Mialgia		Espasmos musculares como consecuencia de trastornos electrolíticos
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 en el lugar de administración		Astenia, fatiga y malestar general	Aumento de la temperatura corporal; Edema periférico		

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.

Dosis de hasta 240 mg vía intravenosa administrados durante 2 minutos, fueron bien toleradas. Como pantoprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas, no es fácilmente dializable.

En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, además del tratamiento sintomático y de soporte, no pueden hacerse recomendaciones terapéuticas específicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para los trastornos relacionados con el ácido. 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 acción específica sobre la bomba de protones de las células parietales.

Efectos farmacodinámicos

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el canalículo secretor 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. En la mayoría de los pacientes la desaparición de los síntomas se consigue a las 2 semanas de tratamiento. Como otros inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H₂, el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago y por tanto, un aumento de gastrina proporcional a la reducción de acidez. El aumento en gastrina es reversible. Como pantoprazol se une a la enzima en una zona distal a nivel del receptor celular, puede afectar a 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.

Eficacia clínica y seguridad

Los valores de gastrina en ayunas se incrementan con pantoprazol. Durante el tratamiento a corto plazo, estos valores no exceden, en la mayoría de los casos, del límite superior normal. Durante el tratamiento a largo plazo, los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. No obstante, solamente en casos aislados se han observado incrementos excesivos. Como consecuencia, durante el tratamiento a largo plazo, se ha observado en un número mínimo de casos un incremento de leve a moderado en el número de células endocrinas específicas (ECL) en el estómago (de hiperplasia simple a adenomatosa). Sin embargo, según los estudios llevados a cabo hasta el momento, la formación de lesiones precursoras de carcinoma (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, puede excluirse en humanos (ver sección 5.3).

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.

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pantoprazol se absorbe rápidamente, obteniéndose concentraciones elevadas en plasma incluso después de una única dosis oral de 40 mg. Se consiguen unas concentraciones séricas máximas entre 2-3 µg/ml en una media de aproximadamente 2,5 h después de la administración, y estos valores permanecen constantes tras la administración múltiple.

Los valores farmacocinéticos no varían 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 vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 y posterior conjugación con sulfato, otras vías metabólicas incluyen la oxidación por el CYP3A4.

Eliminación

La vida media final es de aproximadamente 1 h y el aclaramiento es de aproximadamente 0,1 l/h/kg. Se han registrado casos de individuos con eliminación retrasada. 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 del pantoprazol.

Población especial

Metabolizadores lentos

Aproximadamente el 3% de la población europea presenta una enzima CYP2C19 poco funcional y son denominados metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de pantoprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Después de una administración de dosis única de 40 mg de pantoprazol, el promedio del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue de aproximadamente 6 veces mayor en los metabolizadores lentos que en sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones medias plasmáticas máximas se incrementaron en un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de pantoprazol.

Insuficiencia renal

No se requiere una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con función renal limitada (incluyendo pacientes en diálisis). Como en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Solamente muy pequeñas cantidades de pantoprazol pueden ser dializadas. Aunque el principal metabolito presenta una vida media moderadamente retrasada (2 – 3 h), la excreción es, sin embargo, rápida y por eso no se produce acumulación.

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada

De igual forma, el ligero incremento en AUC y C_{max} en sujetos ancianos tampoco es clínicamente relevante en comparación con voluntarios jóvenes.

Población pediátrica

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

Tras la administración de una sola dosis i.v. 0,8 o 1,6 mg / kg de pantoprazol a niños de 2 a 16 años, no hubo asociación significativa entre el aclaramiento de pantoprazol y la edad o el peso. El AUC y el volumen de distribución estaban en acuerdo con los datos de los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no-clínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no revelan un riesgo especial para seres humanos.

En un estudio de carcinogénesis llevado a cabo durante 2 años en ratas se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, en un estudio, 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 2 años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas (únicamente en un estudio con 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 secundarios 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 el paso de pantoprazol a través de placenta en rata, detectándose un incremento en la gestación avanzada. Como resultado, la concentración de pantoprazol en el feto se eleva poco antes del nacimiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Carbonato de sodio (E500)

Manitol (E421)

Crospovidona

Povidona (K-90)

Estearato de calcio

Recubrimiento gastrorresistente-

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)

Laurilsulfato de sodio

Polisorbato 80 (E433)

Citrato de trietilo (E1505)

Película de recubrimiento

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años
Frascos de HDPE: validez tras la primera apertura: 100 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Frascos de HDPE: Mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE de boca blanca redonda, con tapón de rosca blanco opaco, de polipropileno (PP) con cierre por inducción, y bolsa desecante (gel de sílice) o un sobre desecante “2 en 1” (sílica gel y carbón activado).

Blísteres de aluminio con o sin una capa de desecante acondicionados en estuches de cartón.

Frascos: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 comprimidos.
Blísteres: 7, 7x1, 14, 14x1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70x1, 96, 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72692

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

Fecha de la primera autorización: 03/enero/2012
Fecha de la última renovación: 21/agosto/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2021