

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Durban 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 45,1 mg de pantoprazol sesquihidrato de sodio equivalente a 40 mg de pantoprazol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente

Comprimidos amarillos, ovales, biconvexos, con recubrimiento entérico y lisos por ambas caras (medida aproximada: 11,2 x 5,5 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pantoprazol Durban está indicado para uso en adultos y adolescentes de 12 años en adelante

- Esofagitis por reflujo.

Pantoprazol Durban está indicado para uso en adultos:

- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en tratamiento concomitante con el antibiótico indicado en pacientes con úlceras asociadas a *H. pylori*.
- Úlceras gástricas y duodenales.
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

Esofagitis por reflujo

Un comprimido de Pantoprazol Durban 40 mg por día. En casos individuales, es posible duplicar la dosis (aumentar a dos comprimidos por día), en especial cuando no se ha observado respuesta alguna a otro tratamiento. Para el tratamiento de la esofagitis por reflujo suele ser necesario un periodo de cuatro semanas. Si esto no es suficiente, por lo general el alivio de los síntomas se alcanzará con 4 semanas más de tratamiento.

Adultos:

Erradicación de *H. pylori* en tratamiento combinado con dos antibióticos adecuados:

En los pacientes positivos a *H. pylori* con úlceras gástricas y duodenales, se debe erradicar el germen con un tratamiento combinado. Se deben tener en cuenta las directrices proporcionadas por las autoridades locales (por ejemplo, las recomendaciones nacionales) respecto de la resistencia bacteriana y el uso y la prescripción apropiados de los antibacterianos. Según el patrón de resistencia, es posible recomendar las siguientes combinaciones para erradicar el *H. pylori*:

- a) un comprimido de Pantoprazol Durban 40 mg dos veces al día
+ 1000 mg de amoxicilina dos veces al día

- + 500 mg de claritromicina dos veces al día
- b) un comprimido de Pantoprazol Durban 40 mg 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 Durban 40 mg dos veces al día
+ 1000 mg de amoxicilina dos veces al día
+ 400 – 500 mg de metronidazol (o 500 mg de tinidazol) dos veces al día

En los tratamientos combinados para tratar la infección causada por *H. pylori*, el segundo comprimido de Pantoprazol Durban 40 mg debe tomarse una hora antes de la cena. En general, el tratamiento combinado se implementa durante siete días y es posible prolongarlo siete días más hasta un máximo total de 2 semanas. Si se indica continuar el tratamiento con pantoprazol para asegurar la cicatrización de las úlceras, se deben considerar las dosis recomendadas para úlceras duodenales y gástricas.

Si el tratamiento combinado no es una opción válida, por ejemplo si la prueba para detectar el *H. pylori* dio negativa, las siguientes pautas posológicas están indicadas para la monoterapia con Pantoprazol Durban:

Tratamiento de la úlcera gástrica

Un comprimido de Pantoprazol Durban 40 mg por día. En casos individuales, es posible duplicar la dosis (aumentar a dos comprimidos por día), en especial cuando no se ha observado respuesta alguna a otro tratamiento. Para el tratamiento de úlceras gástricas suele ser necesario un periodo de cuatro semanas. Si esto no es suficiente, por lo general cicatrizarán con 4 semanas más de tratamiento.

Tratamiento de la úlcera duodenal

Un comprimido de Pantoprazol Durban 40 mg por día. En casos individuales, es posible duplicar la dosis (aumentar a dos comprimidos por día), en especial cuando no se ha observado respuesta alguna a otro tratamiento. La úlcera duodenal, por lo general, cicatriza en dos semanas. Si un periodo de dos semanas de tratamiento no es suficiente, en casi todos los casos cicatrizará en dos semanas más de tratamiento.

Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras.

Para el tratamiento a largo plazo del síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras, los pacientes deben comenzar el tratamiento con una dosis diaria de 80 mg (dos comprimidos de Pantoprazol Durban 40 mg). Más adelante, la dosis puede incrementarse o disminuirse en la medida que sea necesario según las mediciones de la secreción ácida gástrica. En el caso de dosis diarias superiores a los 80 mg, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día. Es posible incrementar temporalmente la dosis a más de 160 mg de pantoprazol, pero no debe administrarse durante más tiempo del necesario para un control adecuado de la secreción ácida.

La duración del tratamiento en el síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras no es limitada y debe adaptarse a las necesidades terapéuticas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia de la función renal. Pantoprazol Durban no debe administrarse en tratamientos concomitantes para la erradicación del *H. pylori* en pacientes con insuficiencia renal ya que no se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad de este medicamento en tratamientos combinados para estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Pantoprazol Durban 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 demás excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, es preciso examinar regularmente las enzimas hepáticas durante el tratamiento con pantoprazol, en particular cuando es prolongado. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas, se debe suspender el tratamiento.

Terapia combinada

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

Enfermedad gástrica

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

En pacientes con Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, pantoprazol, como todos los bloqueadores de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) a causa de la aclorhidria o hipoclorhidria. Es preciso tener esto en cuenta en caso de pacientes con disminución de reservas corporales o factores de riesgo de menor absorción de vitamina B12 en tratamientos prolongados o si se observan síntomas clínicos al respecto..

Tratamiento a largo plazo

En tratamientos prolongados, en especial cuando se excede una duración de 1 año, es preciso mantener a los pacientes bajo supervisión regular.

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

El tratamiento con Pantoprazol Durban podría incrementar ligeramente el riesgo de padecer infecciones gastrointestinales causadas por bacterias tales como *Salmonella* y *Campylobacter* o *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, delirios, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos.

En la mayoría de los pacientes, la hipomagnesemia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejoró después del reemplazo de magnesio y la suspensión del IBP.

En el caso de pacientes que se prevé que estarán en tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o fármacos que pueden causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), los profesionales de la salud deberían considerar la medición de los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y repetirla en forma periódica durante el tratamiento.

Fracturas óseas

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

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian con muy pocos casos de LECS. Si aparecen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, y van acompañadas de artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica inmediatamente y el profesional sanitario debe considerar detener el tratamiento con pantoprazol. LECS tras tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones, puede incrementar el riesgo de LECS con otro inhibidor 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 Durban 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 Durban contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio 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 inhibición profunda y duradera de la secreción de ácido gástrico, el pantoprazol puede reducir la absorción de medicamentos cuya biodisponibilidad dependen del pH gástrico, p. ej., antifúngicos azólicos 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 (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 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 protrombina pueden provocar hemorragias anómalas e incluso la muerte. Los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumon deben estar bajo supervisión médica debido a dichos aumentos en la RNI y el tiempo de protrombina.

Metotrexato

Se ha notificado que el uso concomitante de altas dosis de metotrexato (ej. 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones, incrementa los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto cuando se utilizan altas dosis de metotrexato, por ejemplo en cáncer y psoriasis, puede ser necesaria una retirada temporal de pantoprazol.

Otros estudios de interacciones

El pantoprazol se metaboliza exhaustivamente en el hígado a través del 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 también se metabolizan mediante estas rutas metabólicas, como carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol, no mostraron 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 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-glicoproteínas asociadas a la absorción de la digoxina.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados en forma concomitante.

También se han realizado estudios de interacciones con la administración concomitante de pantoprazol con los respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se han hallado interacciones clínicamente significativas.

Medicamentos que inhiben o inducen la enzima CYP2C19:

Los inhibidores de la enzima CYP2C19 como la fluvoxamina pueden aumentar la exposición sistémica al pantoprazol. Se debe considerar una reducción en la dosis para los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de pantoprazol o en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

Los medicamentos inductores de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los IBPs que son metabolizados a través de estos sistemas enzimáticos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

.

Lactancia

Se desconoce si pantoprazol se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha mostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. No existen datos suficientes sobre la excreción de pantoprazol en la leche materna aunque se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. No puede excluirse que exista un riesgo para los recién nacidos/bebés. Por lo tanto, la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Pantoprazol Durban deberá tomarse en función del beneficio de la lactancia para el niño, y el beneficio del tratamiento con Pantoprazol Durban para la madre.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pantoprazol no tiene ninguna influencia o ésta es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden presentarse reacciones farmacológicas adversas, como mareos y alteraciones de la visión (ver sección 4.8). En estas condiciones los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas

4.8. Reacciones adversas

Puede esperarse que aproximadamente un 5% de los pacientes presenten reacciones adversas a medicamentos (RAM).

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

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

En cada grupo clasificado por frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

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

Frecuencia	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Clasificación por órganos o sistemas					
Sangre y sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; leucopenia Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad (como reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hiperlipidemias y aumento de los lípidos (triglicéridos, colesterol) Cambios en el peso		Hiponatremia; Hipomagnesemia (ver sección 4.4.) Hipocalcemia ⁽¹⁾ , Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Depresión (y todos los agravamientos)	Desorientación (y todos los agravamientos)	Alucinación; confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como el agravamiento de estos síntomas en caso de que ya existan previamente)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Vértigos	Alteraciones del gusto		Parestesia
Trastornos			Alteraciones de		

Frecuencia	Frecuentes ($\geq 1/100$ a	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a	Raras ($\geq 1/10.000$ a	Muy raras ($<1/10.000$)	Frecuencia no conocida
oculares			la visión / visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; Náuseas / vómitos; distensión abdominal y meteorismo; estreñimiento; sequedad de la boca; dolor abdominal y malestar			Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas, γ -GT)	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; ictericia; fallo hepatocelular.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Sarpullido / exantema / erupción; prurito	Urticaria; angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; síndrome de Lyell; eritema multiforme; fotosensibilización; Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)	Artralgia; mialgia		Espasmos musculares ²
Trastorno renales y urinarios					Nefritis intersticial (con posible progresión a fallo renal=

^{1.} Hipocalcemia y/o hipotasemia 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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se conocen síntomas por sobredosis en el hombre.

Exposición sistémica hasta 240 mg por vía intravenosa durante 2 minutos que fueron bien toleradas.

El pantoprazol no se dializa fácilmente por su amplia unión a las proteínas plasmáticas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción:

El pantoprazol es un benzimidazol sustituido que inhibe la secreción de ácido clorhídrico en el estómago mediante una acción específica sobre la bomba de protones de las células parietales.

El pantoprazol se convierte a su forma activa en los canalículos acídicos de ácido de las células parietales donde inhibe a la enzima $H^+/K^+-ATPasa$, es decir, la etapa final de la producción de ácido clorhídrico en el estómago. La inhibición, dependiente de la dosis, afecta tanto a la secreción ácida basal como a la estimulada. En la mayoría de los pacientes, se logra el alivio completo de los síntomas en 2 semanas. Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones y los inhibidores de los receptores H_2 , el tratamiento con pantoprazol reduce la acidez en el estómago y, por tanto, aumenta la gastrina proporcional a la reducción de la acidez. El aumento de gastrina es reversible. Dado que la unión de pantoprazol a la enzima es distal respecto del nivel del receptor celular, la sustancia puede afectar la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación producida por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo ya sea que se administre el producto por vía oral o por vía intravenosa.

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

Efectos farmacodinámicos

Los valores de gastrina en ayunas aumentan con la administración de pantoprazol. A corto plazo, en la mayoría de los casos los valores no exceden el límite superior de la normalidad. Durante el tratamiento prolongado, los valores de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. Solo en casos aislados, no obstante, se ha observado un aumento excesivo. En consecuencia, en una minoría de casos se observa un aumento de leve a moderado en la cantidad de células endocrinas específicas de tipo ECL del estómago durante el tratamiento prolongado (de hiperplasia simple a adenomatoide). Sin embargo, según los estudios

realizados hasta el momento, no se ha observado en seres humanos la formación de precursores carcinoides (hiperplasia atípica) o carcinoides gástricos que se halló en experimentos con animales (ver sección 5.3).

No puede descartarse por completo el efecto de un tratamiento a largo plazo con pantoprazol durante más de un año sobre los parámetros endocrinos de la glándula tiroidea según los resultados de los estudios en animales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El pantoprazol se absorbe con rapidez y la concentración plasmática máxima se alcanza incluso tras una dosis única de 40 mg por vía oral. En promedio, al cabo de unas 2,5 h tras la administración, se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 2-3 µg/ml, valores que permanecen constantes tras la administración múltiple.

La farmacocinética no se modifica tras la administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la cinética plasmática del pantoprazol es lineal tanto después de la administración oral como después de la intravenosa.

La biodisponibilidad absoluta del comprimido resultó ser de, aproximadamente, el 77%. La ingesta concomitante de alimentos no influyó sobre el AUC, sobre la concentración plasmática máxima y, por tanto, sobre la biodisponibilidad. Solo la variabilidad del tiempo de latencia aumentará con la ingesta concomitante de alimentos.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

La sustancia se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. La principal ruta metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 con la posterior conjugación con sulfato; otras rutas metabólicas incluyen la oxidación mediante la enzima CYP3A4.

Eliminación

La vida media terminal es de aproximadamente 1 hora y el aclaramiento de alrededor 0,1 l/h/kg. Se observaron algunos casos de sujetos con una eliminación demorada. Debido a la unión específica del pantoprazol a la bomba de protones de las células parietales, la vida media de eliminación no guarda relación con la mayor duración de la acción (inhibición de la secreción ácida).

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

Poblaciones especiales

Metabolizadores lentos

Aproximadamente un 3% de la población europea carece de la enzima funcional CYP2C19 y se los considera de metabolismo lento. En estos individuos, es probable que el metabolismo del pantoprazol se catalice principalmente mediante la enzima CYP3A4. Tras la administración de una dosis individual de Pantoprazol 40 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente 6 veces mayor en las personas de metabolismo lento que en las que tiene la enzima funcional CYP2C19 (metabolismo completo). La media de las concentraciones plasmáticas máximas se incrementó en alrededor del 60%. Estos hallazgos no afectan la posología del pantoprazol.

Insuficiencia renal

No se necesita ninguna reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con deterioro de la función renal (incluidos los pacientes en diálisis). Como ocurre en los pacientes sanos, la vida media del pantoprazol es corta. Solo se dializan muy pequeñas cantidades de pantoprazol. Si bien el metabolito principal tiene una vida media moderadamente más prolongada (de dos a tres horas), la excreción sigue siendo rápida y no se observa acumulación.

Insuficiencia hepática

Aunque para los pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según Child) los valores de la vida media aumentaron hasta siete y nueve horas y los valores de AUC aumentaron en un factor de cinco a siete, la concentración plasmática máxima solo aumentó ligeramente en un factor de 1,5 en comparación con los sujetos sanos.

Pacientes con edad avanzada

Un ligero incremento de AUC y $C_{máx}$ en voluntarios ancianos en comparación con pacientes más jóvenes tampoco es clínicamente relevante.

Población pediátrica

Tras la administración de dosis orales únicas de 40 mg de pantoprazol a niños de 5 a 16 años, el AUC y la $C_{máx}$ se mantuvieron en el intervalo de los valores correspondientes en adultos.

No se observó ninguna asociación entre el aclaramiento de pantoprazol y la edad o el peso tras la administración de dosis intravenosas únicas de 0,8 o 1,6 mg/kg de pantoprazol a niños de 2 a 16 años. La AUC y el volumen de distribución coincidieron con los datos de adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron peligros especiales para seres humanos según estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis que se realizó en ratas durante 2 años se hallaron neoplasias neuroendocrinas. Además, se encontraron papilomas de células escamosas en estómagos de ratas. Se ha investigado detenidamente el mecanismo que conduce a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazoles sustituidos y se llegó a la conclusión de que es una reacción secundaria al aumento masivo de las concentraciones plasmáticas de gastrina en la rata durante el tratamiento crónico con dosis altas.

En los estudios de dos años en roedores se observó un aumento de la cantidad de tumores hepáticos en ratas (solo en un estudio de ratas) y en ratones hembras, lo que se interpretó como consecuencia de la alta tasa metabólica del pantoprazol en el hígado.

En un estudio de 2 años de duración se observó un ligero aumento de cambios neoplásicos en la tiroides en el grupo de ratas que recibieron las dosis más altas (200 mg/kg). La manifestación de estas neoplasias está asociada a los cambios inducidos por el 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 adversos 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 ($C_{máx}$) de aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos. Al final de la fase de recuperación, los parámetros óseos fueron similares en todos los grupos y los pesos corporales mostraron también una tendencia hacia la reversibilidad del efecto después de un periodo de recuperación sin medicación. Se observó un incremento de la mortalidad solamente en las crías de rata en el periodo anterior al destete (hasta 21 días de edad), lo que se estima que

se corresponde con niños de hasta 2 años de edad. No está clara la relevancia de este hallazgo para la población pediátrica. No se observaron efectos adversos en un estudio peri-postnatal previo realizado en ratas a dosis de 3 mg/kg, ligeramente inferior en comparación con la dosis baja de 5 mg/kg administrada en el estudio referido anteriormente.

Se investigó en ratas el paso de pantoprazol a través de la placenta y se detectó un incremento en la gestación avanzada. En consecuencia, la concentración de pantoprazol en el feto aumenta poco tiempo antes del nacimiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Manitol (E421)
Crospovidona de tipo A (E1202)
Carbonato de sodio anhidro
Estearato de calcio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 5cP (E464)
Povidona K - 25 (E1201)
Propilenglicol (E1520)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dispersión 30% de copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (1:1)
Trietilcitrate (E1505)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperaturas superiores a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de blíster: OPA/ Aluminio/ PVC y aluminio en una caja de cartón.
Tamaño del envase: 14, 28, 30, 56, 60, 90 y 100 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Francisco Durbán S.A.
Calle IX nº 2. Pol. Ind. La Redonda
04710 El Ejido ALMERÍA. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77931

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

SEPTIEMBRE DE 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2022