

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Aurovitas 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimidos con recubrimiento entérico de color amarillo claro, biconvexos, ovalados y lisos en las dos caras del comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomática.

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

*Pantoprazol está indicado para uso en adultos para:*

Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs (ver sección 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Dosis recomendada

##### Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

##### *Síntomas de enfermedad por reflujo gastro-esofágico*

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

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

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

#### Adultos:

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

La dosis oral recomendada es de un comprimido gastrorresistente de 20 mg de pantoprazol al día.

#### Poblaciones especiales:

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 5.2).

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de pantoprazol en niños menores de 12 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son limitados en este grupo de edad (ver sección 5.2).

### **Forma de administración**

Vía oral.

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

### **4.3. Contraindicaciones**

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Insuficiencia hepática

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

#### Administración conjunta con AINEs

El uso de Pantoprazol Aurovitas 20 mg para la prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, debe estar restringido a pacientes que requieran tratamiento continuado con AINEs y presenten un elevado riesgo de desarrollar complicaciones

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

#### Enfermedad gástrica

La respuesta sintomática a pantoprazol puede enmascarar los síntomas de una enfermedad gástrica y puede retrasar su diagnóstico. En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.ej., pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melena) 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

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 debe tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo de reducción de la absorción de esta vitamina, o en caso de que se observen síntomas clínicos al respecto.

#### Tratamiento a largo plazo

En tratamientos a largo plazo, especialmente cuando excedan un periodo de 1 año, los pacientes deberán permanecer bajo una vigilancia regular.

#### Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

El tratamiento con pantoprazol puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como *Salmonella*, *Campylobacter* o *C. difficile*.

#### 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.

#### 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 3 meses, y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. La hipomagnesemia puede producir hipocalcemia y/o hipopotasemia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP.

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

#### Reacciones adversas cutáneas severas (SCARs)

Las reacciones adversas cutáneas severas (SCARs) incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome inducido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser potencialmente mortales o mortales, se han notificado en asociación con pantoprazol con una frecuencia no conocida (ver sección 4.8).

En el momento de la prescripción, los pacientes deberán ser informados de los signos y síntomas y se deberán monitorizar las reacciones cutáneas.

Si aparecen los signos y los síntomas que sugieren estas reacciones, deberá retirarse pantoprazol inmediatamente y deberá considerarse un tratamiento alternativo.

#### 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. 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.

#### 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 el inhibidor de la bomba de protones.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH

Debido a una profunda y larga duración de la inhibición de la secreción ácida gástrica, pantoprazol puede interferir en la absorción de medicamentos en los casos en que el pH gástrico es un factor importante para la biodisponibilidad oral, p.ej. algunos azoles antifúngicos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos tales como erlotinib.

#### Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol e inhibidores de la proteasa del VIH, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico (ver sección 4.4).

En caso de que no pueda evitarse la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con inhibidores de la bomba de protones, se recomienda una estrecha supervisión médica (p.ej. carga viral). No se debe superar 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 la 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 altas dosis de metotrexato (p.ej. 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones, incrementa los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto, cuando se utilicen altas dosis de metotrexato, por ejemplo, en cáncer y psoriasis, puede ser necesaria una retirada temporal de pantoprazol.

### Otros estudios de interacciones

Pantoprazol se metaboliza exhaustivamente en el hígado mediante el sistema enzimático citocromo P450. La principal ruta metabólica es la desmetilación por el CYP2C19 y otras rutas metabólicas incluida la oxidación por el CYP3A4.

Los estudios de interacción con medicamentos que se metabolizan igualmente mediante estas rutas metabólicas, como carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol, no mostraron interacciones clínicas significativas.

No se puede descartar que se produzca una interacción entre el pantoprazol con medicamentos o compuestos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático.

Los resultados de varios estudios de interacción demuestran que pantoprazol no afecta al metabolismo de sustancias activas metabolizadas por el CYP1A2 (como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con la absorción de digoxina asociada a glicoproteínas-p.

No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

También se han realizado estudios de interacción administrando de forma concomitante pantoprazol con antibióticos (claritromicina, metronidazol y amoxicilina). No se han hallado interacciones clínicamente significativas.

### Medicamentos que inhiben o inducen la enzima CYP2C19:

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

Los inductores enzimáticos que afecten al 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.

### Interacciones con las pruebas de laboratorio de control de drogas

Se han detectado falsos positivos en los resultados de algunas pruebas de control de orina de tetrahidrocannabinol (THC) en pacientes tratados con pantoprazol. Deberá considerarse un método de confirmación alternativo para verificar los resultados positivos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 resultados de embarazos) que indican que no existen malformaciones fetales/neonatales por toxicidad con pantoprazol.

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

Como medida de precaución, no se recomienda tomar 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/bebés. 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

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**

La influencia de pantoprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Pueden aparecer reacciones adversas, tales como vértigo y trastornos de la visión (ver sección 4.8). En ese caso, los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

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

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  $\leq 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (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 postcomercialización, por lo que se mencionan como “frecuencia no conocida”.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia postcomercialización.**

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>					
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; leucopenia; pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia y elevación de los lípidos (triglicéridos, colesterol); cambios de peso		Hiponatremia; hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipocalcemia <sup>(1)</sup> ; hipopotasemia <sup>(1)</sup>
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Depresión (y todos los agravamientos)	Desorientación (y todos los agravamientos)	Alucinaciones; 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 oculares			Trastornos de la visión/visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; náuseas/vómitos; distensión abdominal y meteorismo; estreñimiento; sequedad de boca; molestias y dolor abdominal			Colitis microscópica

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>					
Trastornos hepatobiliares		Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas, $\gamma$ -GT)	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; ictericia; fallo hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido/exantema/erupción; prurito	Urticaria; angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; síndrome de Lyell (NET); eritema multiforme; fotosensibilidad; 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 y columna vertebral (ver sección 4.4)	Artralgia; mialgia		Espasmos musculares <sup>(2)</sup>
Trastornos renales y urinarios					Nefritis tubulointersticial (NTI) (con posible progresión a fallo renal)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia; fatiga y malestar	Aumento de la temperatura corporal; edema periférico		

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

(2) Espasmos musculares como 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](http://www.notificaram.es).

## **4.9. Sobredosis**

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

La exposición sistémica con hasta 240 mg administrados por vía intravenosa durante 2 minutos fue bien tolerada. Pantoprazol no se dializa fácilmente debido a su amplia unión a proteínas plasmáticas.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el entorno ácido de las células parietales donde inhibe a la enzima ATPasa  $H^+/K^+$ , 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 el alivio de los síntomas se consigue tras 2 semanas de tratamiento. Como con otros inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores  $H_2$ , 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 de gastrina es reversible. Como pantoprazol se une a la enzima en una zona distal a nivel del receptor celular, puede inhibir la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina, gastrina). El efecto es el mismo tanto si se administra por vía oral como por vía intravenosa.

#### Efectos farmacodinámicos

Los valores de gastrina en ayunas se incrementan con pantoprazol. Durante el tratamiento a corto plazo estos valores no exceden, en la mayoría de los casos, del límite superior normal. Durante el tratamiento a largo plazo los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. No obstante, solamente en casos aislados se han observado incrementos excesivos. Como consecuencia, durante el tratamiento a largo plazo, se ha observado en un número mínimo de casos un incremento de leve a moderado en el número de células endocrinas específicas (ECL) en el estómago (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 que se han descrito en experimentos animales (ver sección 5.3) no se han encontrado en humanos.

Según los resultados de los estudios llevados a cabo en animales, no puede descartarse totalmente la influencia de un tratamiento a largo plazo superior a 1 año con pantoprazol, sobre los parámetros endocrinos del tiroides.

Durante el tratamiento con 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, obteniéndose la concentración plasmática máxima incluso después de una única dosis oral de 20 mg. Se consiguen unas concentraciones séricas máximas entre 1-1,5 µg/ml en una media de aproximadamente 2,0-2,5 h después de la administración, y estos valores permanecen constantes tras la administración múltiple.

La farmacocinética no varía después de una administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la cinética de pantoprazol en plasma es lineal, tanto 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 aproximadamente el 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 por el CYP2C19 con la posterior conjugación con sulfato. Otra ruta metabólica incluye la oxidación mediante el CYP3A4.

### Eliminación

La semivida terminal es de aproximadamente 1 h y el aclaramiento de unos 0,1 l/h/kg. Se han registrado algunos casos de individuos con retraso en la eliminación. Debido a la unión específica de pantoprazol a las bombas de protones de la célula parietal, la semivida 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 semivida 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 del CYP2C19 y se les llama metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de pantoprazol probablemente es catalizado en su mayor parte por el 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 CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron alrededor del 60%. Estas conclusiones no afectan a la posología de pantoprazol.

### *Insuficiencia renal*

No se recomienda 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 semivida de pantoprazol es corta. Solamente muy pequeñas cantidades de pantoprazol son dializadas. Aunque el principal metabolito presenta una semivida moderadamente retrasada (2-3 h), la excreción es rápida y por tanto no se produce acumulación.

### *Insuficiencia hepática*

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según la clasificación de Child) los valores de semivida aumentan entre 3 y 6 h y los valores de AUC aumentan en un factor de 3-5, la concentración máxima en suero sólo se incrementa ligeramente, en un factor de 1,3 en comparación con sujetos sanos.

### *Edad avanzada*

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  en voluntarios de edad avanzada, en comparación con voluntarios jóvenes.

### *Población pediátrica*

Tras la administración de dosis únicas orales de 20 mg o 40 mg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 5 y los 16 años, se observaron valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  que estaban en el rango de los valores correspondientes en adultos.

Tras la administración de dosis únicas i.v. de 0,8 ó 1,6 mg/kg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 2 y los 16 años, no se observó asociación significativa entre el aclaramiento de pantoprazol y la edad o el peso. Los valores de AUC y el volumen de distribución fueron proporcionales a los datos en adultos.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos 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 dos años en ratas se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, se hallaron papilomas de células escamosas en los estómagos de las ratas. El mecanismo que conduce a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazoles sustituidos ha sido investigado cuidadosamente, y se ha llegado a la conclusión de que es una reacción secundaria a los niveles séricos masivamente elevados de gastrina que se presentan en la rata durante el tratamiento crónico con dosis elevadas. En estudios de dos años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y en ratones hembras, y se interpretó que se debía a la alta tasa de metabolización hepática de pantoprazol.

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

En un estudio peri-postnatal de reproducción en ratas diseñado para evaluar el desarrollo óseo, se observaron signos de toxicidad en las crías (mortalidad, menor peso corporal medio, menor ganancia media de peso corporal y crecimiento óseo disminuido) con exposiciones ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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**

#### *Núcleo del comprimido*

Carbonato de sodio  
Manitol (E421)  
Crospovidona (Tipo B)  
Hidroxipropilcelulosa  
Estearato de calcio

#### *Recubrimiento*

Hipromelosa  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)  
Laurilsulfato sódico  
Polisorbato 80  
Citrato de trietilo

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de Poliamida/Aluminio/PVC-Aluminio en una caja de cartón.

Tamaños de envase: 14, 28, 56, 98 y 100 comprimidos gastrorresistentes y blister unidos perforado que contiene 100 x 1 comprimido gastrorresistente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **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**

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Avda. de Burgos, 16-D  
28036 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

81.355

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2017  
Fecha de la renovación de la autorización: Septiembre 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2024

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/>).