

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Aurovitas 40 mg polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 40 mg de pantoprazol (como sesquihidrato sódico).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pantoprazol está indicado para uso en adultos para:

- Esofagitis por reflujo.
- Úlcera gástrica y duodenal.
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser administrado por un profesional de la salud y bajo supervisión médica adecuada.

Sólo se recomienda la administración intravenosa de pantoprazol cuando la administración oral no es apropiada. Se dispone de datos sobre la administración intravenosa de hasta 7 días. Por lo tanto, tan pronto como sea posible la terapia oral, se debe interrumpir el tratamiento con pantoprazol por vía intravenosa y administrar en su lugar 40 mg de pantoprazol por vía oral.

Posología

Úlcera gástrica y duodenal, esofagitis por reflujo

La dosis intravenosa recomendada es de un vial de pantoprazol (40 mg de pantoprazol) al día.

Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas

Para el control a largo plazo del síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas, los pacientes deben iniciar su tratamiento con una dosis diaria de 80 mg de pantoprazol. La dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción ácida gástrica. En el caso de administrarse dosis superiores a 80 mg al día,

éstas se deben dividir y administrar dos veces al día. De forma temporal se podría administrar una dosis superior a 160 mg de pantoprazol, pero no se debe utilizar más del tiempo necesario para conseguir un control adecuado de la secreción ácida.

En el caso de que sea necesario controlar rápidamente la secreción ácida, suele bastar con una dosis inicial de 2×80 mg de pantoprazol para que la secreción ácida gástrica descienda al rango deseado (<10 mEq/h) antes de una hora en la mayoría de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se debe superar una dosis de 20 mg de pantoprazol al día (medio vial de 40 mg de pantoprazol) (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pantoprazol 40 mg polvo para solución inyectable en niños menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de pantoprazol 40 mg polvo para solución inyectable en pacientes menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, aunque no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Se prepara una solución para inyección en 10 ml de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para su utilización inmediata. Para las instrucciones de preparación consultar la sección 6.6. La solución preparada se puede administrar directamente o administrarse después de mezclarla con 100 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de glucosa de 55 mg/ml (5%).

La solución se debe utilizar durante las 12 horas siguientes a su preparación.

El medicamento se debe administrar por vía intravenosa durante 2-15 minutos.

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

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 significativa de peso 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.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben monitorizar las enzimas hepáticas durante el tratamiento. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.2).

Administración conjunta con inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción dependa del pH intragástrico, como atazanavir, debido a una reducción significativa de su biodisponibilidad (ver sección 4.5).

Infecciones gastrointestinales producidas por bacterias

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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.

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 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 inhibidor de la bomba de protones.

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 como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos como erlotinib.

Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol e inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción dependa del pH intragástrico, como atazanavir, debido a una reducción significativa de su biodisponibilidad (ver sección 4.4). En caso de que no pueda evitarse la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con inhibidores de la bomba de protones, se recomienda una estrecha supervisión médica (p.ej., carga viral). No se debe superar la dosis de 20 mg de pantoprazol al día. También puede ser necesario un ajuste de la dosis del inhibidor 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). Sin embargo, se han notificado casos 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 dosis altas 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 utilizan altas dosis de metotrexato, por ejemplo, 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 también se metabolizan 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 y los medicamentos 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 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tales como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con la glicoproteína-p asociada a la absorción de digoxina.

No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

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

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

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

Los inductores enzimáticos que afecten al CYP2C19 y CYP3A4 como 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 300-1.000 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, se recomienda evitar el uso de pantoprazol durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios en animales han 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 se puede excluir 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 se debe tomar teniendo en cuenta el 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 o utilizar máquinas es nula o insignificante.

Pueden aparecer reacciones adversas 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.

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Sistema de clasificación de órganos					
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 de la nutrición			Hiperlipidemia y elevación de los lípidos (triglicéridos, colesterol); cambios de peso		Hiponatremia; hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipocalcemia ⁽¹⁾ ; hipopotasemia ⁽¹⁾

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Sistema de clasificación de órganos					
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
Trastornos hepatobiliares		Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas, γ -GT)	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; ictericia; fallo hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido/exantema/erupción; prurito	Urticaria; angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; síndrome de Lyell; eritema multiforme; fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4); reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Sistema de clasificación de órganos					
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4)	Artralgia, mialgia		Espasmos musculares ⁽²⁾
Trastornos renales y urinarios					Nefritis tubulointersticial (NTI) (con posible evolución a insuficiencia renal)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Tromboflebitis en el lugar de la inyección	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.

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 una sobredosis con signos clínicos de intoxicación, no se hacen recomendaciones terapéuticas específicas, aparte del tratamiento sintomático y de soporte.

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 convierte en su forma activa en el entorno 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 alcanza en 2 semanas. Como con otros inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H_2 , el tratamiento con pantoprazol reduce la acidez en el estómago y, por tanto, se produce un aumento de gastrina proporcional a la reducción de acidez. El aumento de gastrina es reversible. Dado que pantoprazol se une a la enzima en una zona distal a nivel del receptor celular, puede inhibir la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina, 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 de simple a adenomatosa). Sin embargo, según los estudios llevados a cabo hasta el momento, la formación de lesiones precursoras de carcinoide (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos que se han hallado en experimentos animales (ver sección 5.3) no se han encontrado en humanos.

Según los resultados de los estudios en animales, no se puede descartar totalmente la influencia de un tratamiento con pantoprazol superior a un año 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

Farmacocinética general

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 prácticamente lineal después de la administración tanto oral como intravenosa.

Distribución

La unión de pantoprazol a proteínas séricas es de alrededor del 98%. El volumen de distribución es de unos 0,15 l/kg.

Biotransformación

La sustancia se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. La principal ruta metabólica es la desmetilación por el CYP2C19 con la posterior conjugación con sulfato. Otra ruta metabólica incluye la oxidación mediante el CYP3A4.

Eliminación

La vida media 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 vida media de eliminación no se correlaciona con su duración de acción más prolongada (inhibición de la secreción ácida). La eliminación renal representa la principal vía de excreción (alrededor de un 80%) para los metabolitos de pantoprazol, el resto se excreta con las heces. El principal metabolito en suero y orina es desmetilpantoprazol, que está conjugado con sulfato. La vida media del metabolito principal (alrededor de 1,5 h) no es mucho más larga que la de pantoprazol.

Poblaciones especiales

Metabolizadores lentos

Aproximadamente el 3% de la población europea tiene una deficiencia funcional 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 área bajo la curva concentración plasmática-tiempo medio fue alrededor de 6 veces mayor en metabolizadores lentos que en individuos con la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron alrededor del 60%. Estas conclusiones no afectan a la posología de pantoprazol.

Insuficiencia renal

No se requiere una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con deterioro de la función renal (incluyendo pacientes en diálisis). Como en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Sólo muy pequeñas cantidades de pantoprazol son dializadas. Aunque el principal metabolito presenta una vida media moderadamente prolongada (2-3 h), la excreción sigue siendo 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 vida media aumentaron entre 7 y 9 h y los valores de AUC aumentan en un factor de 5-7, la concentración máxima en suero sólo se incrementó ligeramente, en un factor de 1,5 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 intravenosas 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 no-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de 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 un tratamiento crónico a dosis altas. En estudios de dos años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y en ratones hembra 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 ($C_{máx}$) 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.

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

Edetato de disodio.
Hidróxido de sodio.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años

Solución reconstituida:

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución inyectable reconstituida durante 24 horas a 25°C.

Solución diluida:

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución para uso intravenoso reconstituida y diluida durante 12 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución, dilución y primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 10 ml de vidrio tipo I transparente con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio con un disco de polipropileno.

Tamaños de envase: 1 vial, 5 (5×1) viales, 10 (10×1) viales y 20 (20×1) viales con polvo para solución inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Solución reconstituida:

La solución a utilizar se prepara inyectando 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) en el vial que contiene el polvo. Esta solución se puede administrar directamente. La solución inyectable reconstituida es física- y químicamente estable durante 24 horas a 25°C.

Solución diluida:

El vial que contiene el polvo se reconstituye con 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) y posteriormente se diluye con 100 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) o de glucosa (5%) (es decir, a una concentración de aproximadamente 0,4 mg/ml).

La solución reconstituida y diluida del medicamento es físicamente compatible y químicamente estable durante 12 horas a 25°C con la solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y con la solución inyectable de glucosa al 5%. Para la dilución se deben utilizarse envases de plástico.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

Pantoprazol Aurovitas no se debe preparar o mezclar con otros disolventes diferentes a los especificados.

El medicamento se debe administrar por vía intravenosa durante 2-15 minutos.

El contenido del vial es para un solo uso. Cualquier resto de producto que quede en el vial o cualquier vial en el cual se detecte un cambio en su aspecto visual (p.ej., si se observa turbidez o precipitación) se debe eliminar de acuerdo con la normativa local.

El aspecto del producto después de la reconstitución es una solución transparente incolora o amarillenta.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.159

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

Fecha de la primera autorización: mayo 2018

Fecha de la renovación de la autorización: mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024

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/>).