

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Hikma 40 mg polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: Cada vial contiene 2,44 mg 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

- 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 deberá 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, debe interrumpirse 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 un vial de pantoprazol (40 mg de pantoprazol) al día.

Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas:

Para controlar a largo plazo el Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas, el paciente deberá iniciar su tratamiento con una dosis diaria de 80 mg de pantoprazol. Esta dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción ácida gástrica. En el caso de administrar dosis superiores a 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos dosis diarias. De forma transitoria se podría administrar una dosis superior a 160 mg de pantoprazol, pero no se deberá 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 2x80 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

El cambio de la formulación intravenosa a la oral debe hacerse tan pronto como la situación clínica del paciente lo permita.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de 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 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 55mg/ml (5%).

Después de la preparación, la solución se debe utilizar según se indica en la sección 6.3.

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 de peso significativo no intencionado, 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 deterioro grave de la función hepática se deberán monitorizar las enzimas hepáticas durante el tratamiento. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas se deberá interrumpir 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*.

Hipomagnesemia

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, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia 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 (por ejemplo los 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 5 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.

En pantoprazol, como otros inhibidores de la bomba de protones (IBP), cabe esperarse el incremento de los recuentos de bacterias normalmente presentes en el tracto intestinal alto. El tratamiento con Protium puede llevar a un aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como *Salmonella* y *Campylobacter*.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera 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 otros medicamentos en los casos en que el pH gástrico es un factor importante para la biodisponibilidad, e.j. 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(fenprocumon 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 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 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 mediante la enzima CYP2C19 y otras rutas metabólicas incluida la oxidación mediante la enzima CYP3A4.

Los estudios de interacción con fármacos 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 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 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 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). Las RAMs notificadas con más frecuencia es tromboflebitis en el lugar de la inyección. Diarrea y cefalea, aparecieron en aproximadamente el 1% de los pacientes.

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 Clasificación por órganos y	frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; leucopenia; panpancitopenia	
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 (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 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)
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 intersticial (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 en asociación con hipomagnesemia

(2) Espasmos musculares como una consecuencia de la alteración de electrolitos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

Exposición sistémica de hasta 240 mg, administrados por vía intravenosa durante 2 minutos, fueron bien toleradas. 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 convierte en su forma activa en el medio ácido de las células parietales donde inhibe a la

enzima H^+/K^+ -ATPasa es decir, en la etapa final de la producción de ácido clorhídrico en el estómago. La inhibición es dosis dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como la estimulada. En la mayoría de los pacientes se alcanza el alivio de los síntomas en 2 semanas. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los 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 en proporción a la reducción de acidez. El aumento en gastrina es reversible. Como pantoprazol se une en una zona distal a la enzima a nivel del receptor celular, puede inhibir la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo tanto si se administra por vía intravenosa u oral.

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 (de hiperplasia simple a adenomatosa). Sin embargo, según los estudios llevados a cabo hasta el momento, la formación de lesiones precursoras de carcinoma (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, que han sido descritas en experimentos animales (ver sección 5.3), no se han encontrado en humanos.

Según los resultados obtenidos en estudios con animales, no se puede descartar la influencia sobre los parámetros endocrinos del tiroides, de un tratamiento a largo plazo con pantoprazol superior a un año.

Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 y 2 días 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 sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis 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 ratones hembras y fue interpretado como debido 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 hepática de tiroxina en rata. Como la dosis terapéutica en hombres es baja, no se esperan efectos perjudiciales relacionados con las glándulas del tiroides.

En estudios de reproducción en animales se ha observado una ligera fetotoxicidad a dosis superiores a 5 mg/kg. Las investigaciones no han revelado evidencia de alteraciones en la fertilidad o efectos teratogénicos.

Se investigó en rata la penetración a través de placenta, y se encontró 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

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años

Tras la reconstitución, o reconstitución y dilución

Se ha demostrado una estabilidad física y química en uso de 12 horas a 25°C y para 24 horas a 2-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico el producto se deberá utilizar inmediatamente. En caso de no utilizarse inmediatamente, las condiciones y el tiempo de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.

Conservar el vial en el cartonaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del producto en reconstitución y diluido ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Pantoprazol 40 mg polvo para solución inyectable se envasa en viales incoloros tipo I de vidrio borosilicato con cápsula de aluminio y tapón de polipropileno, cerrados con tapón gris de goma bromobutilo. Los viales se envasan en cajas de cartón.

Pantoprazol Hikma 40mg polvo para solución inyectable EFG puede encontrarse en packs de 1 vial, 5 (5x1) viales, 10 (10x1) viales or 20 (20x1) viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se prepara una solución para utilización inmediata inyectando 10 ml de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) en el vial que contiene el polvo. El aspecto del producto tras la reconstitución es una solución transparente, posiblemente levemente amarillenta. Esta solución puede administrarse directamente o se puede administrar diluida en 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de glucosa de 55 mg/ml (5%). Deben utilizarse envases de vidrio tipo I o plástico

para la dilución.

Tras la reconstitución, o reconstitución y dilución, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso de 12 horas a 25°C y para 24 horas a 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico el producto se deberá utilizar inmediatamente. En caso de no utilizarse inmediatamente, las condiciones y el tiempo de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y no deben ser más de 24 horas a 2-8°C.

Pantoprazol Hikma no debe prepararse o mezclarse con otros disolventes diferentes a los especificados.

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

Cualquier resto de producto que quede en el vial o cualquier vial en el cual se detecte un cambio en su aspecto visual (por ejemplo: si se observa turbidez o precipitaciones) deberá eliminarse.

El contenido del vial es para un solo uso intravenoso.

Cualquier resto de producto o material debe eliminarse de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), SA
Estrada do Rio da Mó, Nº 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

.

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

Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019