

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Normogen 40 mg polvo para solución inyectable EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo liofilizado de color blanco o casi blanco con apariencia porosa.

### 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 intravenoso e instaurar la administración de 40 mg de pantoprazol oral en su lugar.

#### Posología

#### Úlcera gástrica y duodenal, esofagitis por reflujo.

La dosis intravenosa recomendada es un vial de Pantoprazol Normogen (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 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.

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

#### *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).

#### *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 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, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### Forma de administración

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

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

El medicamento se administrará 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 por lo tanto, retrasar su diagnóstico. En presencia de cualquier síntoma de alarma (Ej. pérdida de peso significativo no intencionado, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melenas) y cuando se sospeche o se evidencie úlcera gástrica debe excluirse su malignidad.

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

#### 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, 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).

#### Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

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

#### Sodio

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

#### 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 pueden producir hipomagnesemia (por ejemplo 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 Normogen. 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.

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.

## 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 el que el pH gástrico es un factor importante para la biodisponibilidad oral, 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, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico (ver sección 4.4).

En caso de que no pueda evitarse la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con inhibidores de la bomba de protones, se recomienda una estrecha supervisión médica (e.j. carga viral). No debe superarse la dosis de 20 mg de pantoprazol al día. También podría requerirse un ajuste de la dosis administrada de los inhibidores de la proteasa del VIH.

### *Anticoagulantes cumarínicos (fenprocumon o warfarina)*

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumon no afecta a la farmacocinética de la warfarina, del fenprocumon o a la razón normalizada internacional (RNI). Aunque se ha notificado algún caso de aumento de RNI y del tiempo de protrombina en pacientes que toman IBPs conjuntamente con warfarina o fenprocumon. Los aumentos en la RNI y el tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anómalas e incluso la muerte. Los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumon deben estar bajo supervisión médica debido a dichos aumentos en la RNI y el tiempo de protrombina.

### *Metotrexato*

Se ha notificado que el uso concomitante de altas dosis de metotrexato (ej. 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones, incrementa los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto cuando se utilizan altas dosis de metotrexato, por ejemplo 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 carbamacepina, 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 estudios sobre un registro de interacciones demuestran que pantoprazol no afecta el metabolismo de sustancias activas metabolizadas mediante las enzimas CYP1A2 (tales como caféina, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con p-glicoproteínas asociadas a la absorción de digoxina.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

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

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

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

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

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

### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 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 el uso de pantoprazol durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si pantoprazol se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha mostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. No existen datos suficientes sobre la excreción de pantoprazol en la leche materna aunque se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. No puede excluirse que exista un riesgo para los recién nacidos/bebes. Por lo tanto, la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con pantoprazol, se deberá realizar 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**

Pantoprazol no tiene ninguna influencia o esta es insignificante sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas.

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

## **4.8 Reacciones adversas**

Puede esperarse que aproximadamente un 5% de los pacientes presenten reacciones adversas a medicamentos (RAMs). La RAM notificada con más frecuencia es tromboflebitis en el lugar de la inyección. Diarrea y cefalea, aparecieron ambas 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 poscomercialización, 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>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</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
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, $\gamma$ -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; 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 <sup>2</sup>
Trastornos renales y urinarios					Nefritis intersticial (con posible progresión a fallo renal)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Tromboflebitis en el lugar de la inyección	Astenia, fatiga y malestar	Aumento de la temperatura corporal; edema periférico		

<sup>1</sup>Hipocalcemia en asociación con hipomagnesemia

<sup>2</sup>Espasmos musculares como una consecuencia de la alteración de los electrolitos

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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.

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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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<sub>2</sub>, 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 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.

### Metabolismo o Biotransformación

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

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).

### Eliminación

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 de la enzima CYP2C19 y se les llama metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de pantoprazol probablemente es catalizado en su mayor parte por la enzima 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 funcional CYP2C19 (metabolizadores extensivos). El promedio del pico de las concentraciones plasmáticas aumentó 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 deterioro de la función renal (incluyendo pacientes en diálisis). Como en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Solamente muy pequeñas cantidades de pantoprazol son dializadas. Aunque el principal metabolito presenta una vida media moderadamente prolongada (2 - 3 h), la excreción es, sin embargo, rápida y por eso no se produce acumulación.

#### *Insuficiencia hepática*

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según Child-Pugh) los valores de vida media aumentaron hasta 7-9 h y los valores ABC aumentaron en un factor de 5 - 7, la concentración máxima en suero solamente se incrementó ligeramente, en un factor de 1,5 comparado con sujetos sanos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en ABC y Cmax en voluntarios de edad avanzada, en comparación con voluntarios jóvenes.

#### *Población pediátrica*

Tras la administración de dosis únicas intravenosas de 0,8 o 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 ABC y el volumen de distribución fueron proporcionales a los datos en adultos.

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

Los datos preclínicos 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 (que corresponde a un tratamiento de por vida para estos animales) 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. De estudios de mutagenicidad, pruebas de transformación celular y de un estudio de unión al ADN, se concluye que pantoprazol no tiene poder genotóxico.

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 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 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**

Edetato de disodio  
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) (E-524)

### **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.

Tras la reconstitución, o reconstitución y dilución, se ha demostrado una estabilidad física y química en uso de 12 horas conservado por debajo de 25°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**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.  
Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y/o reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

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

Se presenta en envases conteniendo un vial de vidrio transparente tipo I cerrado con un tapón de clorobutilo y sellado con una cápsula de aluminio que contiene 40 mg de polvo para solución inyectable.

Tamaño de envase de 1 vial con polvo para solución inyectable.  
Envases clínicos: 50 (50x1) viales con polvo para solución inyectable.

### **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 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 %). Los envases a utilizar deben ser frascos de vidrio tipo II o bolsas de plástico de perfusión tipo polycine con twist-off 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. Desde el punto de vista microbiológico el producto se deberá utilizar inmediatamente.

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

El medicamento deberá administrarse 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 (por ejemplo: si se observa turbidez o precipitaciones) deberá eliminarse de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Normon S.A.  
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (España)

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

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

Marzo 2021

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

Marzo 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://aemps.gob.es/>