# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Krka 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:
- sorbitol: 18 mg/comprimido
- sodio: este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

El comprimido es de color marrón amarillento claro, ovalado y ligeramente biconvexo.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

*Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores*
Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático.

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

*Adultos*
Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos Antinflamatorios No Esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs (ver sección 4.4).

### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

***Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores:***
Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático
La dosis recomendada es de 1 comprimido de pantoprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes al día. El alivio de los síntomas generalmente se logra después de un período de 2 a 4 semanas. Si no fuera suficiente, la curación se conseguirá, normalmente, después de un período adicional de 4 semanas. Cuando se haya conseguido el alivio de los síntomas, la reaparición de los mismos puede ser controlada con un régimen de tratamiento "a demanda" de 20 mg/día, cuando sea necesario. En los pacientes en los que no se haya conseguido el adecuado control de los síntomas con el tratamiento a "demanda", se valorará el paso a un tratamiento continuo.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la esofagitis por reflujo
Para el tratamiento a largo plazo, se recomienda una dosis de mantenimiento de 1 comprimido gastrorresistente de pantoprazol 20 mg al día. Si se produjera una recaída, se incrementará la dosis a 40 mg de pantoprazol al día. Para este caso puede utilizarse pantoprazol 40 mg. Después de la curación de las recaídas puede reducirse de nuevo la dosis a 20 mg de pantoprazol.

***Adultos***
Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs.
La dosis oral recomendada es de 1 comprimido gastrorresistente de pantoprazol 20 mg al día.

*Poblaciones especiales*

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

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática grave la dosis no debe exceder de 20 mg de pantoprazol al día (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

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

Forma de administración

Vía oral.
Los comprimidos no deben masticarse ni partirse, y deben ser ingeridos enteros con líquido 1 hora antes de una de las principales comidas, con un poco de agua.

**4.3. Contraindicaciones**

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

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

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

Co-administración con AINEs
El uso de Pantoprazol Krka 20 mg para la prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, debe estar restringido en pacientes que requieren



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento continuado con AINEs y presentan un elevado riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. El incremento del riesgo debe evaluarse según factores de riesgo individuales, p.ej.: edad avanzada (> 65 años), antecedentes de úlcera gástrica o duodenal o sangrados en el tracto gastrointestinal superior.

*Enfermedad gástrica*
La respuesta sintomática a pantoprazol puede enmascarar los síntomas de una enfermedad gástrica y puede por lo tanto retrasar su diagnóstico Si aparecen síntomas de alarma (p. ej.: pérdida de peso importante no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melena) y cuando haya o se sospeche úlcera gástrica, debe excluirse el cáncer.
Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado, debe considerarse la realización de más estudios.

Administración conjunta con inhibidores de la proteasa del VIH
No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico (ver sección 4.5).

Influencia sobre la absorción de vitamina B12
Pantoprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debería tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo respecto a una absorción reducida de dicha vitamina, o en caso de que se observen síntomas clínicos al respecto.

Tratamiento a largo plazo
En tratamientos a largo plazo, especialmente cuando excedan de un periodo de 1 año, los pacientes deberán controlarse regularmente.

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias
El tratamiento con Pantoprazol Krka puede producir un riesgo ligeramente superior de infecciones gastrointestinales, causadas por las bacterias, como *Salmonella y Campylobacter* y *C.difficile.*

Hipomagnesemia
En raras ocasiones se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como pantoprazol durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. 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 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 de huesos
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%.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Krka. 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 Krka se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con inhibidor de la bomba de protones.

Pantoprazol Krka contiene sorbitol y sodio
Este medicamento contiene 18 mg de sorbitol en cada comprimido.
Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.
El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

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

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

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

*Inhibidores de la proteasa del VIH*
No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol e inhibidores de la proteasa del VIH , tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico (ver sección 4.4).
En caso de que no pueda evitarse la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con inhibidores de la bomba de protones, se recomienda una estrecha supervisión médica (ej. 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 (warfarina o fenprocumón)
La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afecta a la farmacocinética de la warfarina, del fenprocumónfenprocumón 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 fenprocumón. Los aumentos en la RNI y el tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anómalas e incluso la muerte. Los pacientes tratados con



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 en cáncer y psoriasis, puede ser necesaria una retirada temporal de pantoprazol.

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

Los estudios de interacción con medicamentos 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 procedentes de distintos estudios de interacción demuestran que pantoprazol no afecta el metabolismo de principios activos metabolizados por la CYP1A2 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol) ni interfiere con la glicoproteína-p relacionada con 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 encontrado interacciones con relevancia clínica.

Medicamentos que inhiben o inducen CYP2C19
Los inhibidores de la enzima CYP2C19 como la fluvoxamina, pueden aumentar la exposición sistémica al pantoprazol. Se debe considerar una reducción en la dosis para los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de pantoprazol o en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.
Los medicamentos inductores de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 como la rifampicina y la hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)* pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los IBPs que son metabolizados a través de estos sistemas enzimáticos.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo
Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1000 resultados de embarazos) que indican que no existen malformaciones fetales/neonatales por toxicidad con Pantoprazol.
Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).
Como medida de precaución, no se recomienda tomar Pantoprazol Krka durante el embarazo.

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con Pantoprazol Krka deberá tomarse en función del beneficio de la lactancia para el niño, y el beneficio del tratamiento con Pantoprazol Krka para las madres.

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 de conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Pueden producirse reacciones adversas tales como mareos y trastornos visuales (ver sección 4.8). Si los pacientes se ven afectados, no deben conducir ni manejar máquinas.

**4.8. Reacciones adversas**

Puede esperarse que un 5 % de los pacientes experimente reacciones adversas al medicamento (RAM). La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas con pantoprazol, ordenadas según la siguiente clasificación de frecuencias:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
- Raras (<1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras (1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

No es posible establecer una frecuencia de Reacción Adversa para todas las reacciones adversas obtenidas durante la experiencia de post-comercialización, 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.

Listado tabulado de reacciones adversas

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

| ***Frecuencia*** / ***Clasificación de órganos del sistema*** | **Frecuentes** | **Poco frecuentes** | **Raras** | **Muy raras** | **No conocida** |
|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Agranulocitosis | Trombocitopenia; Leucopenia, Pancitopenia | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico) | | |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Hiperlipidemia e incremento de lípidos (triglicéridos, colesterol); Cambios de peso | | Hiponatremia; Hipomagnesemia (ver sección 4.4) Hipocalcemia[1] Hipopotasemia[1] |
| Trastornos psiquiátricos | | Trastornos del sueño | Depresión (y todas las agravaciones) | Desorientación (y todas las agravaciones) | Alucinaciones; Confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como empeoramiento de estos síntomas en caso de que preexistan) |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefaleas, 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; Dolor abdominal y malestar. | | | Colitis microscópica |
| Trastornos hepatobiliares | | Incremento de los valores de las enzimas hepáticas (transaminasas, γ-GT) | Aumento de los niveles de 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 Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilidad Lupus eritematoso cutáneo subagudo |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | (ver sección 4.4), Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4) | Artralgia; Mialgia | | Espasmo muscular[2] |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | Nefritis tubulointersticial (NTI) (con posible progresión a fallo renal) |
| Trastornos del Aparato reproductor y de la mama | | | Ginecomastia | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Astenia, fatiga y malestar general | Elevación 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 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**

Síntomas
No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.
Dosis sistémicas de hasta 240 mg administrados por vía intravenosa durante 2 minutos fueron bien toleradas.

Tratamiento
Dado que pantoprazol se une extensivamente a proteínas éste no es fácilmente dializable.
En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, no pueden darse recomendaciones terapéuticas específicas aparte de tratamiento sintomático y de apoyo.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 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 la inhibición específica sobre 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 la enzima H+/K+ ATPasa, es decir, 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 pacientes, la desaparición de los síntomas se consigue a las 2 semanas. Al igual que con otros inhibidores de la bomba de protones e inhibidores del receptor H2, el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago, y de ese modo un aumento de gastrina en proporción a la reducción de la acidez. El aumento de gastrina es reversible. Como pantoprazol se une a una zona distal de la enzima a nivel del receptor celular, puede afectar a la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo si se administra por vía oral o por vía intravenosa.

Efectos farmacodinámicos
Los valores de gastrina en ayunas aumentan bajo pantoprazol. En un uso a corto plazo, la mayoría de las veces los niveles no exceden el límite superior de la normalidad. Durante tratamientos a largo plazo, los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. Sin embargo, un incremento excesivo únicamente se produce en casos aislados. Como resultado, se observa un aumento de leve a moderado del número de células endocrinas específicas (ECL) del estómago, que se produce en una minoría de los casos durante tratamientos a largo plazo (similar a la hiperplasia adenomatoide). Sin embargo, según los estudios realizados hasta ahora, la formación de precursores carcinoides (hiperplasia atípica) o carcinoides gástricos encontrados en experimentos animales (ver sección 5.3) no se ha observado en humanos.

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 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.

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

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

*Absorción*
Pantoprazol se absorbe rápidamente, alcanzándose la concentración plasmática máxima incluso tras una dosis única oral de 20 mg. Por término medio, al cabo de 2,0-2,5 h tras la administración, se alcanzan concentraciones séricas máximas de entre 1-1,5 µg/ml, permaneciendo estos valores constantes tras la



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administración múltiple. Los valores farmacocinéticos no varían tras una administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la cinética de pantoprazol en plasma es lineal después de la administración tanto oral como intravenosa.
La biodisponibilidad absoluta de un comprimido fue de aproximadamente el 77%. La ingesta concomitante de alimentos no influyó sobre el AUC, sobre la concentración plasmática máxima o sobre la biodisponibilidad. Con la ingesta de alimentos sólo aumentará la variabilidad del tiempo de latencia.

*Distribución*
La unión de pantoprazol a proteínas plasmáticas es aproximadamente 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 mediante la enzima CYP2C19 con la posterior conjugación de sulfato. Otra ruta metabólica incluye la oxidación mediante la enzima CYP3A4.

*Eliminación*
La vida media terminal es aproximadamente de 1 hora y el aclaramiento de 0,1 l/h/kg. Algunos sujetos presentaron eliminación retrasada. Debido a la unión específica de pantoprazol a la bomba de protones de la célula parietal, la semivida de eliminación no se correlaciona con su duración de acción más prolongada (inhibición de secreción ácida).
La eliminación renal representa la principal ruta de excreción (aproximadamente un 80%) para los metabolitos de pantoprazol; el resto se excreta con las heces. El principal metabolito tanto en suero como en orina es desmetilpantoprazol, el cual se conjuga con sulfato. La vida media del metabolito principal (alrededor de 1,5 h) no es mucho más larga que la de pantoprazol.

*Poblaciones especiales*

Insuficiencia renal

No se requiere una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con función renal disminuida (incluyendo pacientes en diálisis). Al igual que en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Solamente se dializan cantidades muy pequeñas de pantoprazol. Aunque el principal metabolito presenta una vida media moderadamente prolongada (2 - 3 h), sin embargo la excreción es rápida y por eso no se produce acumulación.

Insuficiencia hepática
Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según Child) los valores de vida media aumentaron hasta 3-6 h y los valores de AUC aumentaron en un factor de 3-5, la concentración máxima en suero solamente se incrementó ligeramente, en un factor de 1,3 comparado con sujetos sanos.

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

Metabolizadores lentos
Aproximadamente un 3% de la población Europea carece de la enzima funcional CYP2C19 y éstos reciben el nombre de metabolizadores lentos. En estos individuos el metabolismo de pantoprazol está probablemente catalizado sobre todo por CYP3A4. Tras la administración de una dosis única de 40 mg de



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pantoprazol, la media del área bajo la curva tiempo-concentración plasmática fue aproximadamente 6 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos con la enzima funcional CYP2C19 (metabolizadores rápidos). Concentraciones plasmáticas máximas medias incrementaron en un 60%. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de pantoprazol.

Población pediátrica
Tras la administración de dosis orales únicas de 20 o 40 mg de pantoprazol a niños de edades entre 5-16 años, la AUC y la Cmax se encontraron dentro del rango correspondiente a los valores para adultos. Tras la administración de dosis únicas i.v. de 0,8 o 1,6 mg/kg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 2 y los 6 años no se observó asociación significativa entre el aclaramiento de pantoprazol y la edad o el peso. El AUC y el volumen de distribución estaban de acuerdo con 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 2 años en ratas se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, se hallaron papilomas de células escamosas en los preestómagos de las ratas. El mecanismo que conduce a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazoles sustituidos ha sido cuidadosamente investigado y se ha llegado a la conclusión de que es una reacción secundaria a los niveles séricos masivamente elevados de gastrina, que se presentan en la rata durante el tratamiento crónico. En los estudios a 2 años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y ratones hembras y fue interpretado como debido a la elevada tasa de metabolización hepática de pantoprazol.

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Manitol
Crospovidona (tipo A, tipo B)
Carbonato de sodio
Sorbitol (E-420)
Estearato de calcio

Recubrimiento con película:
Hipromelosa
Povidona (K-25)
Dióxido de titano (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Propilenglicol
Copolímero etilacrilato-ácido metacrílico
Laurilsulfato de sodio
Polisorbato 80
Macrogol 6000
Talco

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

5 años.

Frasco de HDPE:
Tras la primera apertura del envase, el producto se debe usar en 3 meses.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Frasco de HDPE: mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (OPA/Aluminio/PVC película y lámina de aluminio) en el envase de cartón.
Tamaño del envase: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 o 140 comprimidos gastrorresistentes.

Frasco de HDPE con una cápsula desecante de sílice gel y tapón de rosca de PP a prueba de manipulaciones.
Tamaño de envase: 250 comprimidos gastrorresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

70.617

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

Fecha de la primera autorización: agosto 2011
Fecha de la última renovación: febrero 2018

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022

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/)



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios