

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol ANARTIS 40 mg polvo para solución inyectable EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes:

Cada vial contiene 5,0 mg de citrato de sodio dihidrato e hidróxido de sodio 1N c.s. pH 11.3-11.7

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo de color blanco o casi blanco, de aspecto poroso.

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.

Solo 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 i.v. e instaurar la administración de 40 mg de pantoprazol oral en su lugar.

Dosis recomendada:

Úlcera gástrica y duodenal, esofagitis por reflujo.

La dosis intravenosa recomendada es un vial de Pantoprazol ANARTIS (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 2 x 80 mg de pantoprazol para que la secreción ácida gástrica descienda al rango deseado (< 10 mEq/h) antes de una hora en la mayoría de los pacientes.

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La experiencia en niños es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de pantoprazol 40 mg polvo para solución inyectable en pacientes menores de 18 años hasta que haya más datos disponibles.

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)

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En presencia de síntomas de alarma

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 ya que el tratamiento con pantoprazol podría aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

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 atazanavir

No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5). En caso de que no pueda evitarse la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones, se recomienda una monitorización clínica exhaustiva (e.j. carga viral) en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No deberá superarse la dosis de 20 mg de pantoprazol al día.

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

Se podría esperar que el pantoprazol, como todos los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), elevase los niveles de las bacterias normalmente presentes en las zonas superiores del tracto gastrointestinal. El tratamiento con pantoprazol podría incrementar ligeramente el riesgo de padecer infecciones gastrointestinales causadas por bacterias tales como *Salmonella* y *Campylobacter*

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de pantoprazol sobre la absorción de otros medicamentos

Debido a una profunda y larga duración de la inhibición de la secreción ácida gástrica, pantoprazol puede reducir la absorción de fármacos con biodisponibilidad gástrica pH dependiente, e.j. algunos azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos como erlotinib.

Medicamentos para el tratamiento del VIH (atazanavir)

La administración conjunta de atazanavir y otros medicamentos para el tratamiento del VIH cuya absorción es pH dependiente, con inhibidores de la bomba de protones, podría dar lugar a una disminución importante de la biodisponibilidad de estos medicamentos para el tratamiento del VIH y podría afectar a la eficacia de estos medicamentos. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones con atazanavir (ver sección 4.4).

Anticoagulantes cumarínicos (fenprocumon o warfarina)

Aunque en los estudios de farmacocinética clínica no se han observado interacciones durante la administración concomitante de fenprocumón o warfarina, se ha notificado algún caso aislado de cambios en el Índice Internacional Normalizado (IIN) en la etapa postcomercialización. Por esta razón, se aconseja monitorizar al paciente en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos (ej. fenprocumon o warfarina), realizando determinaciones del tiempo de protrombina/IIN cuando se inicie el tratamiento con pantoprazol, cuando se interrumpa el mismo o cuando no se tome regularmente.

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.

Los resultados de estudios sobre un registro de interacciones demuestran que pantoprazol no tiene efecto sobre el metabolismo de sustancias activas metabolizadas mediante las enzimas CYP1A2 (tales como cafeína, 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de pantoprazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Pantoprazol Xx no deberá utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario

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. Se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. Por lo tanto, la decisión de continuar o interrumpir la lactancia o el tratamiento con Pantoprazol Xx, se deberá realizar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pantoprazol para las madres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y 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). Las RAMs notificadas con más frecuencia son diarrea y cefalea, apareciendo 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.

Frecuencia Clasificación por órganos y sistemas	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia; leucopenia.	
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
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.			
Trastornos oculares		Trastornos de la visión / visión borrosa.		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; náuseas / vómitos; distensión abdominal y meteorismo; estreñimiento; sequedad de boca; molestias y dolor abdominal.			
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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia.		
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga y malestar.	Aumento de la temperatura corporal , edema periférico.		

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 fase final de producción de ácido clorhídrico en el estómago. La inhibición es dosis dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como la estimulada. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H₂, el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de 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 afectar a 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.

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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

Eliminación

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).

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.

Características en pacientes/grupos especiales de sujetos

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.

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.

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según Child) los valores de vida media aumentaron hasta 7-9 h y los valores AUC 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.

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en AUC y C_{max} en voluntarios de edad avanzada, en comparación con voluntarios jóvenes.

Niños

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 AUC y el volumen de distribución fueron proporcionales a los datos en adultos.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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.

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 llevado a cabo 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 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

Citrato de sodio dihidrato

Manitol apirógeno

Hidróxido de sodio 1N

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 a 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

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

Vial de vidrio de color blanco transparente (tipo I) de 15 ml con cápsula de aluminio y tapón de goma gris que contiene 40 mg de polvo para solución inyectable.

Se presenta en envases de 1 vial y en Envases clínicos de 50 (50x1) 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 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 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.

Desde el punto de vista microbiológico el producto se deberá utilizar inmediatamente.

Pantoprazol ANARTIS 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

ANARTIS S.L.
C/Manuel Tovar, 42, 2º
28034- Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72346

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

31/05/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2012

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