

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Bluefish 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 20 mg de pantoprazol (como 22,55 mg pantoprazol sódico sesquihidratado).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes.

Los comprimidos son amarillos, ovalados, biconvexos y lisos.

Las dimensiones de los comprimidos son las siguientes:

- Ancho: 5,85 mm  $\pm$  0,29 mm (5,56 mm - 6,14 mm)
- Longitud: 8,35 mm  $\pm$  0,42 mm (7,93 mm - 8,77 mm)

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pantoprazol está indicado para uso en adultos y adolescentes a partir de 12 años para

- Enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomática
- Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la esofagitis por reflujo

Pantoprazol está indicado para uso en adultos para:

Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos en pacientes en riesgo que necesitan tratamiento continuo con AINEs (ver sección 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos y adolescentes a partir de 12 años:*

##### Síntomas de enfermedad por reflujo gastro-esofágico

La dosis oral recomendada es de un comprimido de pantoprazol 20 mg al día. El alivio de los síntomas generalmente se logra después de un periodo de 2 a 4 semanas. Si no fuera suficiente, el alivio de los síntomas se conseguirá normalmente, después de un período adicional de 4 semanas. En pacientes en los cuales se ha conseguido el control o alivio de los síntomas, la reaparición de los mismos puede ser controlada con un régimen de tratamiento “a demanda” de 20 mg/día, tomando un comprimido 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

## 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 un comprimido de pantoprazol 20 mg al día, aumentándose a 40 mg de pantoprazol al día si se produjera recaída. Para este caso puede utilizarse pantoprazol 40 mg comprimidos. Después de la curación de las recaídas, la dosis puede reducirse de nuevo a pantoprazol 20 mg.

### *Adultos:*

#### Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos en pacientes en riesgo que necesitan tratamiento continuo con AINEs

La dosis oral recomendada es de un comprimido de pantoprazol 20 mg).

### Poblaciones especiales

#### *Niños menores de 12 años*

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)

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe superarse la dosis diaria de 20 mg de 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).

### Forma de administración

#### Vía oral

Pantoprazol Bluefish 20 mg comprimidos gastroresistentes no deben masticarse ni partirse, y deben ser ingeridos enteros con agua una hora antes de una de las comidas principales.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a benzimidazoles sustituidos 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, deben supervisarse continuamente las enzimas hepáticas durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En caso de elevación de enzimas hepáticas, deberá interrumpirse el tratamiento (ver sección 4.2).

#### Administración conjunta con AINEs

El uso de Pantoprazol Bluefish 20 mg para la prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, debe estar restringido a pacientes que requieren tratamiento continuado con AINEs y presentan un elevado riesgo de desarrollar complicaciones

gastrointestinales. Este elevado riesgo debe ser evaluado según factores de riesgo individuales, p.ej.: edad avanzada (> 65 años), antecedentes de úlcera gástrica o duodenal o sangrado 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. En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida significativa de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, se debe descartar malignidad.

Se debe considerar investigaciones adicionales si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado.

#### Administración conjunta con inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH, 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 en la absorción de la vitamina B12

Pantoprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de ácido, podría reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipo- o aclorhidria. Esto debe ser considerado en pacientes con reducción de las reservas corporales o factores de riesgo para la reducción de la absorción de vitamina B12 en el tratamiento a largo plazo o si se observan los respectivos síntomas clínicos.

#### Tratamiento a largo plazo

En el tratamiento a largo plazo, especialmente cuando excedan de un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia regular.

#### Infecciones gastrointestinales causadas por bacterias

El tratamiento con Pantoprazol Bluefish puede dar lugar a un riesgo ligeramente elevado de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como la Salmonella y Campylobacter y C. difficile.

#### 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 Bluefish. 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.

#### Hipomagnesemia

En raras ocasiones se ha informado de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como pantoprazol por lo menos durante tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Se pueden producir manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen en forma insidiosa y pasarse por alto. La hipomagnesemia puede producir hipocalcemia y/o hipopotasemia (ver sección 4.8). En los pacientes más afectados, la hipomagnesemia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejoró después de la sustitución de magnesio y la suspensión del PPI.

Para los pacientes que vayan a estar en tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales sanitarios

deben considerar la medición de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

#### Fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se utilizan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), pueden aumentar ligeramente el riesgo de caídas, muñeca y fractura de la columna, predominantemente en los ancianos o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fractura un 10-40%. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo a las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

#### 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 Bluefish 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 Bluefish contiene Sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido gastrorresistente; 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 la 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, por ejemplo, algunos antifúngicos azoles 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 depende del pH ácido intragástrico, como atazanavir, debido a que se produce 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 (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 (fenprocumón o warfarina)

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afecta a la farmacocinética de la warfarina, del fenprocumón o a la razón normalizada internacional (RNI). 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 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 metotrexato a dosis altas (por ejemplo, 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones aumenta los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto, cuando se utiliza metotrexato a dosis altas, por ejemplo, en el cáncer y la psoriasis, puede ser necesario considerar una retirada temporal de pantoprazol.

### Otros estudios de interacciones

El Pantoprazol se metaboliza extensamente en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 y otras rutas metabólicas incluida la oxidación por el CYP3A4.

Los estudios de interacciones con medicamentos también metabolizados por estas vías, como la carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino, y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinil estradiol, no revelaron interacciones clínicamente 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 una serie de estudios de interacciones demuestran que el pantoprazol no afecta al metabolismo de sustancias activas metabolizados por CYP1A2 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tales como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con la absorción de la p-glicoproteína relacionada con la digoxina.

No hubo interacciones con antiácidos administrados de forma concomitante.

Los estudios de interacción han sido realizados por la administración concomitante de pantoprazol con los antibióticos correspondientes (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

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 300-1000 resultados de embarazos) que indican que no existen malformaciones fetales/neonatales por toxicidad con Pantoprazol Bluefish.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, no se recomienda tomar Pantoprazol Bluefish durante el embarazo.

## Lactancia

Los estudios en animales han demostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. No existen datos suficientes sobre la excreción de pantoprazol en la leche humana, aunque se ha notificado la excreción en la leche humana. No puede excluirse que exista un riesgo para los recién nacidos/bebes. Por lo tanto, la decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Pantoprazol Bluefish deberá tomarse en función del beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Pantoprazol Bluefish para la mujer.

## 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 ésta es insignificante sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas.

Podrían presentarse efectos adversos tales como mareos y alteraciones visuales (ver sección 4.8). Bajo estas condiciones, los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Se espera que aproximadamente el 5% de los pacientes puedan experimentar reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas con pantoprazol, clasificados bajo la siguiente clasificación de frecuencias:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

No es posible aplicar una frecuencia de Reacción Adversa para todas las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización, y por lo tanto se mencionan con una frecuencia "no conocida". Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Desconocidas</b>
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica y choque anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y de la			Hiperlipidemias y aumento de los		Hiponatremia; Hipomagnesemia

nutrición			Lípidos (triglicéridos, colesterol); Cambio de peso		(ver sección 4.4); Hipocalcemia en asociación con hipomagnesemia; Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Alteraciones del sueño	Depresión (y agravaciones),	Desorientación (y agravaciones)	Alucinación; Confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como agravamiento de estos síntomas en caso de preexistencia)
Trastornos del sistema nervio		Cefalea; Mareo,	Alteraciones del gusto		Parestesia
Trastornos oculares			Alteraciones en la visión/visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; Nauseas/vómitos; Distensión abdominal e hinchazón; Estreñimiento; Boca seca; Dolor abdominal y malestar			Colitis microscópica
Trastornos Hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas, $\gamma$ -GT)	Aumento de bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Fallo hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash/exantema/erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema,		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell, Eritema multiforme, Fotosensibilidad, Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4). Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido		Fractura de cadera, muñeca o columna	Artralgia; Mialgia		Espasmo muscular como consecuencia de un desequilibrio

conjuntivo		vertebral (ver sección 4.4)			electrolítico
Trastornos renales y urinarios					Nefritis tubulointersticial (NTI) (con posible progresión a fallo renal)
Trastornos en el sistema reproductor y en las mamas			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga y malestar	Aumento de la temperatura corporal y edema periférico		

#### 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](http://www.notificaram.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No se conocen síntomas de sobredosis en el ser humano.

La exposición sistemática de hasta 240 mg administrados por vía i.v. en un intervalo de 2 minutos fueron bien tolerados.

Debido a que pantoprazol se encuentra ampliamente unido a proteínas, no es directamente dializable.

Los casos de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, además del tratamiento sintomático y de apoyo, no se pueden hacer recomendaciones terapéuticas específicas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones.

Código ATC: A02BC02

#### Mecanismo de acción

El pantoprazol es un benzimidazol sustituido que inhibe la secreción de ácido hidroclorehídrico en el estómago mediante un bloqueo específico de la bomba de protones de las células parietales.

El pantoprazol es convertido a su forma activa en el entorno de las células parietales donde inhibe a la enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa, en la etapa final en la producción de ácido hidroclorehídrico en el estómago. La inhibición es dosis-dependiente y afecta tanto la secreción ácida estimulada como la basal. En la mayoría de los pacientes, el alivio de los síntomas se logra en 2 semanas. Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones e inhibidores de los receptores  $H_2$ , el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la



acidez en el estómago y por lo tanto un incremento en la gastrina proporcional a la reducción de acidez. El incremento de la gastrina es reversible. Debido a que pantoprazol se une a la enzima en una zona distal a nivel del receptor celular, puede inhibir la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina, gastrina). El efecto es el mismo ya sea que el producto se administre oralmente o por vía intravenosa.

### Efectos farmacodinámicos

Los valores de gastrina en ayunas incrementan con el uso de pantoprazol. Con el uso de corto plazo, en la mayoría de los casos no exceden el límite superior normal. Durante el tratamiento de largo plazo, los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. Sin embargo, en unos pocos casos se produce un incremento excesivo. Como resultado, se produce un incremento de leve a moderado en el número de células endócrinas específicas (células SEC) en el estómago en una minoría de casos durante el tratamiento a largo plazo (de simple hasta hiperplasia adenomatoide) Sin embargo, de acuerdo con los estudios realizados hasta ahora, la formación de precursores carcinoides (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos tal como se encontró en experimentos con animales (ver la sección 5.3) no se han encontrado en humanos.

Una influencia en el tratamiento a largo plazo con pantoprazol que exceda un año no puede ser completamente descartado basándose en parámetros endócrinos de las enzimas tiroideas y hepáticas de acuerdo con los resultados de estudios en animales.

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**

### Absorción

Pantoprazol se absorbe rápidamente y la concentración máxima en el plasma es alcanzada incluso después de una dosis oral única de 20 mg. En una media de aproximadamente 2,0–2,5 horas post-administración, se alcanzan las concentraciones séricas máximas de 1–1,5 µg/ml, y estos valores permanecen constantes tras la administración múltiple. 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 lineal, tanto tras la administración oral, como intravenosa.

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos fue de alrededor del 77%. La ingesta concomitante de alimento no influye sobre el AUC, la concentración sérica máxima y, por lo tanto, sobre la biodisponibilidad. Sólo la variabilidad del período de latencia se incrementará por la ingesta concomitante de alimento.

### 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.

### Eliminación

La vida media terminal es de aproximadamente 1 h y el aclaramiento de unos 0,1 l/h/kg. Hubo unos pocos casos de sujetos con eliminación retardada. Debido a la unión específica del pantoprazol a las bombas de protones de la célula parietal, la vida media de eliminación no está correlacionada con la duración de acción más prolongada (inhibición de la secreción de ácido).

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 reducción de la dosis cuando el pantoprazol es administrado a pacientes con deterioro de la función renal (incluyendo a pacientes en diálisis). Igual que en pacientes sanos, la semivida del pantoprazol es corta. Únicamente pequeñas dosis de pantoprazol son dializadas. Aunque el metabolito principal tiene una semivida moderadamente prolongada (2–3h), la excreción es rápida por lo que su acumulación no ocurre.

#### *Insuficiencia hepática*

Aunque para los pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según *Child*) la vida media aumentó a valores de entre 3 y 6 h y los valores de AUC aumentaron por un factor de 3-5, la concentración sérica máxima aumenta solo levemente por un factor de 1,3 en comparación con los sujetos sanos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Un leve aumento del AUC y de  $C_{max}$  en los voluntarios de edad avanzada comparado con sus contrapartes más jóvenes no es clínicamente relevante.

### *Población pediátrica*

Tras la administración de una dosis única de 20 mg de pantoprazol a niños de 5–16 años, el AUC y C<sub>max</sub> estuvieron en el rango de valores correspondiente a los adultos.

Tras la administración de dosis únicas i.v. de 0,8 o 1,6 mg/kg de pantoprazol a niños de 2-16 años no hubo asociación significativa entre el aclaramiento de pantoprazol y la edad o peso. El AUC y el volumen de distribución correspondieron a los datos obtenidos en adultos.

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

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de dos años de carcinogenicidad en ratas se encontraron neoplasmas neuroendocrinos. Además, se encontraron papilomas celulares escamosos en el preestómago de las ratas. El mecanismo que conlleva a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazol sustituido ha sido cuidadosamente investigado y concluye que es una reacción secundaria a los niveles de gastrina masivamente elevados que ocurren en la rata durante el tratamiento crónico con altas dosis.

En estudios de dos años en roedores se observó un incremento en el número de tumores hepáticos en ratas y en hembras de ratón y se concluyó que fue ocasionado debido a la alta tasa metabólica de pantoprazol en el hígado.

Se observó un ligero incremento en los cambios neoplásicos de la glándula tiroidea en el grupo de ratas que recibió la dosis más alta (200 mg/kg). La ocurrencia de estos neoplasmas está asociada con los cambios inducidos por el pantoprazol en la lisis de tiroxina en el hígado de la rata. Ya que la dosis terapéutica en el ser humano es baja, no se esperan efectos adversos en las glándulas tiroideas.

En un estudio peri-postnatal de reproducción en ratas diseñado para evaluar el desarrollo óseo, se observaron signos de toxicidad en las crías (mortalidad, menor peso corporal medio, menor ganancia media de peso corporal y crecimiento óseo disminuido) con exposiciones (C<sub>máx</sub>) de aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos. Al final de la fase de recuperación, los parámetros óseos fueron similares en todos los grupos y los pesos corporales mostraron también una tendencia hacia la reversibilidad del efecto después de un periodo de recuperación sin medicación. Se observó un incremento de la mortalidad solamente en las crías de rata en el periodo anterior al destete (hasta 21 días de edad), lo que se estima que se corresponde con niños de hasta 2 años de edad. No está clara la relevancia de este hallazgo para la población pediátrica. No se observaron efectos adversos en un estudio peri-postnatal previo realizado en ratas a dosis de 3 mg/kg, ligeramente inferior en comparación con la dosis baja de 5 mg/kg administrada en el estudio referido anteriormente.

Las investigaciones no han revelado evidencias de alteraciones en la fertilidad o efectos teratogénicos.

Se investigó en rata el paso de pantoprazol a través de placenta, detectándose un incremento en la gestación avanzada. Como resultado, la concentración de pantoprazol en el feto se eleva poco antes del nacimiento.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Fosfato disódico anhidro  
Manitol

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio  
Hipromelosa

Citrato trietilo  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)  
Metacrilato copolímero de acrilato de etilo (1:1)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C.

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

Blíster Alu/Alu: 14, 28, 56, 100 comprimidos

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

Ninguna especial para su eliminación.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Estocolmo  
Suecia

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

72526

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

30.03.2010

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

20-12-2022