

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Healthkern 20 mg comprimidos gastrorresistentes.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 20 mg de pantoprazol (en forma de sodio sesquihidratado).

Excipientes con efecto conocido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistente (comprimido).
Comprimidos amarillos, ovalados, cóncavos, lisos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo de los síntomas de reflujo (ej. Pirosis, regurgitación ácida) en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis oral recomendada es de un comprimido gastrorresistente de pantoprazol al día. Podría ser necesario tomar los comprimidos durante 2- 3 días consecutivos para alcanzar una mejoría de los síntomas. Una vez que se ha producido el alivio completo de los síntomas, se debe suspender el tratamiento.

El tratamiento no debe tener una duración superior a 4 semanas sin consultar al médico.

Si no se obtiene alivio de los síntomas después de 2 semanas de tratamiento continuado, se recomendará al paciente que consulte con el médico.

Poblaciones especiales:

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o con deterioro de la función renal o hepática.

Población pediátrica:

Pantoprazol no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia

Forma de administración

Los comprimidos no deben masticarse ni partirse, y deben ser ingeridos enteros con algo de agua 1 hora antes de una de las comidas principales.

4.3. Contraindicaciones

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

Administración conjunta con atazanavir (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deberán consultar con su médico si:

- Sufren pérdida de peso no deseada, anemia, hemorragia gastrointestinal, disfagia, vómitos persistentes o vómitos con sangre, ya que puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico de una enfermedad grave. En estos casos debe excluirse la presencia de enfermedades malignas.
- Han padecido úlcera gástrica previa o cirugía gastrointestinal.
- Reciben tratamiento sintomático continuo para la dispepsia o pirosis durante 4 o más semanas.
- Padecen ictericia, insuficiencia hepática o hepatopatía.
- Sufren cualquier enfermedad grave que afecte al bienestar general.
- Son mayores de 55 años y presentan síntomas nuevos o con cambios recientes.

Los pacientes con síntomas recurrentes de dispepsia a largo plazo o de pirosis deberán consultar con su médico periódicamente. En especial, los pacientes mayores de 55 años que tomen cualquier producto no sujeto a prescripción médica para tratar la dispepsia o pirosis a diario deberán informar a su médico o farmacéutico.

Los pacientes no deben tomar de forma concomitante otros inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂.

Los pacientes deben consultar con su médico antes de tomar este medicamento en caso de que vaya a realizarles una endoscopia o un test del aliento con urea.

Se debe advertir a los pacientes que los comprimidos no producirán un alivio inmediato.

Los pacientes pueden comenzar a notar alivio de los síntomas aproximadamente al día siguiente de comenzar el tratamiento con pantoprazol, pero podría ser necesario tomarlo durante 7 días para conseguir un control completo de la pirosis. Los pacientes no deben tomar pantoprazol como un medicamento preventivo.

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 Sala 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.

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 melena) 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.

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

Se podría esperar que pantoprazol, como todos los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), eleve 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* o *Clostridium difficile*.

Hipomagnesemia

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como pantoprazol, durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de pacientes tratados, 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 los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas y durante tratamientos prolongados (de 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.

Influencia en la absorción de vitamina B12

Pantoprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de la secreción ácida, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto se debe tener en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo de reducción de la absorción de esta vitamina, o en caso de que se observen síntomas clínicos al respecto.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con pantoprazol. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Advertencias sobre excipientes

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

Pantoprazol 20 mg puede reducir la absorción de sustancias activas cuya biodisponibilidad es pH-gastrodependiente (ej: Ketoconazol).

Se ha demostrado que la administración conjunta de 300 mg de atazanavir/100 mg ritonavir con omeprazol (40 mg una vez al día) o 400 mg de atazanavir con lansoprazol (60 mg en una única dosis) a voluntarios sanos produjo una reducción sustancial de la biodisponibilidad de atazanavir. La absorción de atazanavir es pH dependiente. Por lo tanto, pantoprazol no debe ser administrado de forma conjunta con atazanavir (ver sección 4.3).

Pantoprazol se metaboliza en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450. No puede excluirse una interacción de pantoprazol con otras sustancias que se metabolizan mediante el mismo sistema enzimático. Sin embargo, no se han observado interacciones clínicamente relevantes, en ensayos específicos realizados con: carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipino, fenitoína, piroxicam, teofilina y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol.

Aunque en los estudios de farmacocinética clínica no se han observado interacciones durante la administración de forma concomitante de fenprocumón o warfarina, se han notificado algunos casos aislados de cambios en el INR (Índice Internacional Normalizado) durante el tratamiento concomitante en la etapa postcomercialización. Por eso, en pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos (ej: fenprocumón o warfarina) se recomienda la monitorización del tiempo de protrombina/INR tras el comienzo, finalización o durante el uso irregular de pantoprazol.

No se observaron interacciones con antiácidos administrados de forma concomitante.

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 no deberá utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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. Este medicamento, no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.

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 poscomercialización.

Frecuencia Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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 ¹
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.	Alteración 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	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; ictericia; fallo

		(transaminasas, γ -GT)			hepatoceleular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		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.		
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.		

1. Hipocalcemia en asociación con hipomagnesemia

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 una acción específica sobre la bomba de protones de las células parietales.

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el canalículo secretor de las células parietales donde inhibe a la enzima $H^+/K^+ ATPasa$, es decir, en la etapa final de la producción de ácido clorhídrico en el estómago. La inhibición es dosis dependiente y afecta tanto a la secreción ácida basal como a la estimulada. En la mayoría de los pacientes la desaparición de los síntomas se consigue a las 2 semanas de tratamiento. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H_2 , el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago, y por tanto, un aumento de gastrina proporcional a la reducción de acidez. El aumento en gastrina es reversible. Como pantoprazol se une a la enzima en una zona distal 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 como 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 apartado 5.3), no se han encontrado en humanos.

Según los resultados de los estudios llevados a cabo en animales, no puede descartarse totalmente la influencia de un tratamiento a largo plazo superior a 1 año con pantoprazol sobre los parámetros endocrinos del tiroides.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

En un análisis retrospectivo de 17 ensayos en 5.960 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tratados con 20 mg de pantoprazol en monoterapia, se evaluaron los síntomas asociados con el reflujo ácido (e.j. pirosis y regurgitación ácida) de acuerdo con un método normalizado. Los ensayos seleccionados debían tener al menos un punto de registro de síntomas de reflujo ácido a las 2 semanas. El diagnóstico de ERGE en estos ensayos se basó en la valoración endoscópica, con la excepción de un ensayo en el que la inclusión de los pacientes se fundamentó sólo en los síntomas.

En estos ensayos, el porcentaje de pacientes que experimentaron alivio completo de la pirosis tras 7 días fue de entre el 54,0 % y el 80,6% en el grupo de pantoprazol. Tras 14 y 28 días, experimentaron alivio completo de la pirosis entre el 62,9% y el 88,6% y entre el 68,1% y el 92,3% de los pacientes, respectivamente.

Para el alivio completo de la regurgitación ácida, se obtuvieron resultados similares que para la pirosis. Tras 7 días el porcentaje de pacientes que experimentaron alivio completo de la regurgitación ácida fue de entre el 61,5% y el 84,4%, después de 14 días de entre el 67,7% y el 90,4%, y después de 28 días de entre el 75,2% y el 94,5%, respectivamente.

Pantoprazol demostró de forma consistente ser superior a placebo y a antagonistas H_2 , y no inferior a otros IBPs. Los porcentajes de alivio de los síntomas de reflujo ácido fueron en gran medida independientes del estadio inicial de ERGE.

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pantoprazol se absorbe rápidamente, obteniéndose concentraciones elevadas en plasma incluso después de una única dosis oral de 20 mg. Se consiguen unas concentraciones séricas máximas entre 1-1,5 µg/ml en una media de aproximadamente 2,0-2,5 h después de la administración, 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.

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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

No se recomienda reducir la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con deterioro de la función renal (incluso pacientes en diálisis, que eliminan sólo cantidades insignificantes de pantoprazol). Como ocurre en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Aunque el metabolito principal tiene una vida media más prolongada (2-3 horas), la excreción sigue siendo rápida por lo que no se produce acumulación.

Insuficiencia Hepática

Tras la administración de pantoprazol a pacientes con deterioro hepático (clases Child-Pugh A, B y C) los valores de la vida media aumentaron hasta entre 3-7 horas, y los valores AUC aumentaron con un factor de 3-6, mientras que la C_{máx} aumentó ligeramente con un factor de 1,3 comparado con sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

El ligero aumento en AUC y C_{máx} en voluntarios de edad avanzada en comparación con sujetos más jóvenes no fue clínicamente relevante.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no revelan un riesgo especial para seres humanos.

En un estudio de carcinogénesis llevado a cabo durante dos años en ratas se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, se hallaron papilomas de células escamosas en los estómagos de las ratas. El mecanismo que conduce a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazoles sustituidos ha sido investigado cuidadosamente, y se ha llegado a la conclusión de que es una reacción secundaria a los niveles séricos masivamente elevados de gastrina, que se presentan en la rata durante el tratamiento crónico con dosis elevadas.

En estudios de dos años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y en ratones hembras y se interpretó que se debía a la alta tasa de metabolización hepática de pantoprazol.

Se observó un ligero aumento de cambios neoplásicos en el tiroides en el grupo de ratas que recibieron las dosis más elevadas (200 mg/Kg). La aparición de estas neoplasias está asociada con los cambios inducidos por pantoprazol en la degradación de tiroxina en el hígado de la rata. Como la dosis terapéutica en el hombre es baja, no se esperan efectos perjudiciales en las glándulas tiroideas.

En estudios con animales (ratas), el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) observado para embriotoxicidad fue de 5 mg/kg.

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

Núcleo:

Fosfato disódico

Manitol

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Estearato magnésico

Recubrimiento:

Hipromelosa

Trietil citrato

Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)

Copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato (1:1), dispersión 30%

Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blister Aluminio/Aluminio: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Frasco de Polietileno de Alta Densidad con tapa de polipropileno provisto de desecante: No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Aluminio /Aluminio: 7 ó 14 comprimidos gastrorresistentes.

Frasco de Polietileno de Alta Densidad con tapa de polipropileno provisto de desecante: 7 ó 14 comprimidos gastrorresistentes.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74.225

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

13 Junio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022