

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Kalceks 40 mg polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 40 mg de pantoprazol (como sesquihidrato sódico).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo compacto, poroso y uniforme, de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pantoprazol está indicado para su uso en adultos para:

- esofagitis por reflujo
- úlcera estomacal 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 sanitario y bajo la supervisión médica adecuada.

Sólo se recomienda la administración intravenosa de pantoprazol cuando la administración oral no es apropiada. Se dispone de datos sobre el uso intravenoso durante un máximo de 7 días. Por lo tanto, tan pronto como sea posible el tratamiento oral, debe interrumpirse la administración intravenosa de pantoprazol e instaurar la administración de 40 mg de pantoprazol oral en su lugar.

Posología

Úlcera estomacal y duodenal, esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es de 40 mg de pantoprazol diarios.

Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas

Para el control a largo plazo del síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas, la dosis recomendada es de 80 mg de pantoprazol diarios. Esta dosis se puede ajustar según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción ácida gástrica. En caso de administrar una dosis superior a los 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos veces al día. De forma transitoria se podría administrar una dosis superior a los 160 mg de pantoprazol, pero solamente durante el tiempo necesario para un control suficiente de la secreción ácida.

Si es necesario controlar rápidamente la secreción ácida, suele bastar con una dosis inicial de 2 x 80 mg de pantoprazol para que esta descienda al nivel deseado (< 10 mEq/h) antes de una hora en la mayoría de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la actividad renal (ver sección 5.2).

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del pantoprazol intravenoso en menores de 18 años. Por lo tanto, este medicamento no está recomendado para niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica a partir de estos datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Este medicamento debe reconstituirse, o reconstituirse y diluirse antes de su uso. El medicamento se administrará por vía intravenosa durante 2-15 minutos

Para consultar las instrucciones de reconstitución o reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasia gástrica maligna

La respuesta sintomática al pantoprazol puede enmascarar los síntomas de una neoplasia gástrica maligna y puede, por lo tanto, retrasar su diagnóstico. En presencia de cualquier síntoma de alarma (p.ej., pérdida de peso significativo no intencionado, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melenas) y cuando se sospeche o se evidencie una úlcera gástrica debe excluirse la existencia de una neoplasia. Se considerará la realización de pruebas complementarias si los síntomas persisten a pesar de un tratamiento óptimo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con deterioro grave de la función hepática se deberán vigilar las enzimas hepáticas durante el tratamiento. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2).

Administración conjunta con inhibidores de la proteasa del VIH

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

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

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

Hipomagnesiemia

Se han notificado casos raros de hipomagnesiemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el pantoprazol, durante al menos tres meses, pero en la mayoría de los casos, tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesiemia, como cansancio, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. La hipomagnesiemia puede conducir a una hipocalcemia o a una hipopotasemia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesiemia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejora con la reposición de magnesio y la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Para pacientes de los que se espera que tengan un tratamiento prolongado o que toman un IBP con digoxina o medicamentos que pueden producir hipomagnesiemia (por ejemplo, los diuréticos), los profesionales sanitarios deben valorar la determinación de la concentración de magnesio antes de comenzar el tratamiento con el IBP y periódicamente durante el mismo.

Fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones a dosis altas y en tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar de forma moderada 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. Varios 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 un aporte suficiente de vitamina D y de 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 las 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 Kalceks. 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 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.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, 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, el pantoprazol puede reducir la absorción de otros medicamentos, en los que el pH ácido gástrico es un factor importante para su biodisponibilidad oral (p.ej., algunos azoles antifúngicos, como el ketoconazol, el itraconazol, el posaconazol y otros medicamentos, como el erlotinib).

Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta del pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH (tales como el atazanavir) cuya absorción depende del pH ácido estomacal debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad (ver sección 4.4). Si no puede evitarse la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con inhibidores de la bomba de protones se recomienda una estrecha supervisión

médica (p.ej., la carga viral). No debe superarse la dosis de 20 mg de pantoprazol al día. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los inhibidores de la proteasa del VIH.

Anticoagulantes cumarínicos (fenprocumon o warfarina)

La administración concomitante del pantoprazol con warfarina o fenprocumon no afecta a la farmacocinética de la warfarina, del fenprocumon o a el índice normalizado internacional (INR). Sin embargo, se ha notificado algún caso de aumento del INR y del tiempo de protombina en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones de forma simultánea con la warfarina o el fenprocumon. Los aumentos en el INR y el tiempo de protombina pueden provocar hemorragias anómalas e incluso la muerte. Puede ser necesario vigilar cualquier aumento del INR y del tiempo de protombina en los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumon.

Metotrexato

Se ha notificado que el uso concomitante de altas dosis de metotrexato (p.ej., 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones incrementa la concentración del metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto, se debe considerar la retirada temporal del pantoprazol cuando se utilizan altas dosis de metotrexato, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer y de la psoriasis.

Otros estudios de interacciones

El pantoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450. La principal ruta metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 y otras rutas metabólicas, como la oxidación mediante la enzima CYP3A4.

Los estudios de interacción con fármacos que también se metabolizan mediante estas rutas metabólicas, como la carbamazepina, el diazepam, la glibenclamida, el nifedipino y los anticonceptivos orales con levonorgestrel y etinilestradiol, no mostraron interacciones clínicas significativas.

No se puede descartar la interacción entre el pantoprazol y los medicamentos que son metabolizados por el mismo sistema enzimático.

Los resultados de varios estudios de interacción farmacológica demuestran que pantoprazol no afecta al metabolismo de sustancias activas metabolizadas por el CYP1A2 (tales como, la cafeína o la teofilina), CYP2C9 (como el piroxicam, el diclofenaco o el naproxeno), CYP2D6 (en el caso del metoprolol), CYP2E1 (como el etanol), o no interfiere con la glucoproteína-p asociada a la absorción de la digoxina.

No hubo interacciones con antiácidos administrados de forma simultánea.

No se hallaron interacciones clínicamente importantes en los estudios de interacción con la administración concomitante del pantoprazol y los correspondientes antibióticos (claritromicina, metronidazol y amoxicilina).

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 de la dosis en los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de pantoprazol o en aquellos con insuficiencia hepática.

Los 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 inhibidores de la bomba de protones que son metabolizados a través de estos sistemas enzimáticos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300 y 1.000 desenlaces del embarazo) indican que no existen malformaciones fetales/neonatales por toxicidad con el pantoprazol. Los estudios realizados en animales mostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, se debe evitar el uso del pantoprazol durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado la excreción del pantoprazol en la leche materna. Aunque existe información insuficiente sobre la excreción del pantoprazol en la leche humana, se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. No puede descartarse un riesgo para recién nacidos o lactantes. Se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con pantoprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

En los estudios realizados en animales no existen indicios de alteraciones en la fertilidad después de la administración de pantoprazol (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del pantoprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, pueden aparecer reacciones adversas tales como, mareo y trastornos de la visión (ver sección 4.8). En ese caso, los pacientes afectados no deben conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Puede esperarse que aproximadamente un 5% de los pacientes presenten reacciones adversas.

La tabla siguiente enumera las reacciones adversas notificadas para el pantoprazol, clasificadas conforme a la convención de frecuencias del MedDRA: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

No es posible aplicar ninguna frecuencia de reacción adversa para las reacciones adversas notificadas tras la experiencia poscomercialización, por lo que se mencionan como frecuencia “no conocida”.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad o intensidad.

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Clasificación por órganos y sistemas					
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluidas las reacciones anafilácticas y el choque anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia y aumento de la concentración de los lípidos (triglicéridos, colesterol); Alteración del peso		Hiponatremia; Hipomagnesiemia (ver sección 4.4); Hipocalcemia ⁽¹⁾ ; Hipopotasiemia ⁽¹⁾

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Clasificación por órganos y sistemas					
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Depresión (y cualquier empeoramiento)	Desorientación (y cualquier empeoramiento)	Alucinaciones; Confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como el empeoramiento de estos síntomas en caso de que ya existieran previamente)
Trastornos del sistema nervioso		Cefaleas; Mareos	Trastornos del gusto		Parestesia
Trastornos oculares			Trastornos de la visión / visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; Náuseas / vómitos; Distensión abdominal y meteorismo, estreñimiento; Sequedad de boca, molestias y dolor abdominal			Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares		Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas, γ -GT)	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Insuficiencia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido / exantema / erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritema multiforme; Fotosensibilidad; Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4); Reacción medicamentosa 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		Espasmos musculares ⁽²⁾
Trastornos renales y urinarios					Nefritis intersticial (con posible progresión de la insuficiencia renal)

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Clasificación por órganos y sistemas					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Tromboflebitis en el lugar de inyección	Astenia; Fatiga y Malestar	Aumento de la temperatura corporal; edema periférico		

- (1) La hipocalcemia y/o la hipopotasiemia pueden estar relacionadas con la aparición de la hipomagnesiemia (ver sección 4.4)
- (2) Espasmos musculares como consecuencia de la alteración de los 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

No se conocen casos de sobredosis en humanos.

La exposición sistémica de hasta 240 mg, administrados por vía intravenosa durante 2 minutos, fueron bien tolerada. El pantoprazol no se dializa fácilmente debido a su amplia unión a las 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: Medicamentos para los trastornos relacionados con el ácido, inhibidores de la bomba de protones, código ATC: A02BC02

Mecanismo de acción

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

El 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 etapa final de la producción del ácido clorhídrico en el estómago. La inhibición depende de la dosis y afecta, tanto a la secreción ácida basal, como a la estimulada. En la mayoría de los pacientes se alcanza el alivio de los síntomas en 2 semanas. Como otros inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H₂, el tratamiento con pantoprazol reduce la acidez en el estómago y, por tanto, se produce un aumento de gastrina en proporción a la reducción de la acidez. El aumento de gastrina es reversible. Como el pantoprazol se une a la enzima distal al nivel del receptor celular, puede inhibir la secreción del 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.

Efectos farmacodinámicos

Los valores de gastrina en ayunas se incrementan con el pantoprazol. Durante el tratamiento a corto plazo, estos valores no exceden, en la mayoría de los casos, del límite superior de la normalidad. Durante el tratamiento a largo plazo, la concentración de gastrina se duplica 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 un incremento de leve a moderado en el número de células endocrinas específicas (ECL) en el estómago (de hiperplasia de simple a adenomatosa) en un número pequeño de casos. Sin embargo, según los estudios llevados a cabo hasta el momento, la formación de precursores carcinoides (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, que ha sido descrita en experimentos animales (ver sección 5.3), no se ha encontrado 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 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 los 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética general

La farmacocinética no varía después de una administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la cinética del pantoprazol en plasma es lineal después de la administración tanto oral como intravenosa.

Distribución

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

Biotransformación

El pantoprazol se metaboliza casi exclusivamente a nivel hepático. La principal ruta metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 con una sulfoconjugación posterior y otras rutas metabólicas como la oxidación por la CYP3A4.

Eliminación

La semivida terminal es de aproximadamente 1 hora y el aclaramiento de unos 0,1 l/h/kg. Se han registrado algunos casos de personas que han experimentado un retraso en la eliminación. Debido a la unión específica del pantoprazol a las bombas de protones de la célula parietal, la semivida de eliminación no se correlaciona con una duración de la acción más prolongada (inhibición de la secreción ácida).

La eliminación renal representa la principal vía de excreción (alrededor del 80 %) para los metabolitos del pantoprazol, el resto se excreta con las heces. El principal metabolito en suero y orina es desmetilpantoprazol, el cual, está conjugado con sulfato. La semivida del metabolito principal (alrededor de 1,5 h) no es mucho más larga que la del pantoprazol.

Poblaciones especiales

Metabolizadores lentos

Aproximadamente el 3 % de la población europea tiene una deficiencia funcional del CYP2C19 (metabolizadores lentos). En estos individuos, el metabolismo del pantoprazol probablemente es catalizado en su mayor parte por el CYP3A4. Tras la administración de una dosis única de 40 mg de pantoprazol, el área bajo la curva 'concentración plasmática-tiempo' (AUC) fue cerca de 6 veces mayor en metabolizadores lentos que en individuos con la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias aumentaron alrededor del 60 %. Estas conclusiones no afectan a la posología del pantoprazol.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con insuficiencia renal (incluidos los pacientes en diálisis). Como ocurre en los voluntarios sanos, la semivida del pantoprazol es corta. Sólo pueden ser dializadas cantidades muy pequeñas de pantoprazol. Aunque el principal metabolito presenta una semivida moderadamente prolongada (2-3 h), la excreción sigue siendo rápida y, por tanto, no se produce acumulación.

Pacientes con insuficiencia hepática

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B, según la clasificación de Child-Pugh) los valores de la semivida aumentaron entre 7 y 9 h y los valores del AUC, en un factor de 5-7, la concentración máxima en suero sólo se incrementó ligeramente, en un factor de 1,5, en comparación con la de los sujetos sanos.

Personas de edad avanzada

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ en voluntarios de edad avanzada, en comparación con los voluntarios jóvenes.

Población pediátrica

Tras la administración de dosis únicas intravenosas de 0,8 o 1,6 mg/kg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 2 y los 16 años, no se observó ninguna asociación significativa entre el aclaramiento del pantoprazol y la edad o el peso. Los valores del AUC y el volumen de distribución fueron proporcionales a los datos observados en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos revelan que no hay ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis durante dos años en ratas se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, se hallaron papilomas de células escamosas en el preestómago 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 la concentración sérica masivamente elevada de gastrina que se presenta en la rata durante un tratamiento crónico a dosis elevadas. En estudios de dos años en roedores se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y ratones hembra y este hecho fue interpretado como debido a la alta tasa de metabolización hepática del pantoprazol.

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

En un estudio peri-postnatal de reproducción en ratas, diseñado para evaluar el desarrollo óseo, se observaron signos de toxicidad en las crías (mortalidad, menor peso corporal medio, menor ganancia media de peso corporal y crecimiento óseo disminuido) con exposiciones ($C_{m\acute{a}x}$) 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 lactantes de hasta 2 años de edad. No está clara la relevancia de este hallazgo para la población pediátrica. En un estudio peri-postnatal previo en ratas, realizado a dosis ligeramente inferiores, no se observaron reacciones adversas a 3 mg/kg en comparación con una dosis baja de 5 mg/kg en este estudio.

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

Se investigó en la rata la penetración a través de la placenta y se encontró un incremento con 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 sódico
Manitol (E 421)
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Periodo de validez tras la reconstitución o la reconstitución y dilución

La estabilidad química y física en uso después de la reconstitución, o la reconstitución y dilución con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) se ha demostrado durante 24 horas a 2 a 8 °C y 25 °C.

La estabilidad química y física en uso después de la reconstitución con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y dilución con solución inyectable de glucosa 5 mg/ml (5 %) se ha demostrado durante 24 horas a 2 a 8 °C y 12 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución preparada debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, o reconstitución y dilución, del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El polvo se envasa en viales de vidrio transparente de tipo I de 10 ml de capacidad. Los viales se cierran con tapones de bromobutilo y se sellan con cápsulas de tipo *flip-off* de aluminio/polipropileno. Los viales se envasan en cajas de cartón.

Presentaciones: 1, 5, 10 o 50 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Se prepara una solución para su utilización inmediata, inyectando 10 ml de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) en el vial que contiene el polvo. La solución preparada puede administrarse directamente o se puede administrar después de mezclarla en 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o en una solución inyectable de glucosa de 50 mg/ml (5 %).

Inspeccione visualmente la solución antes de su uso. El aspecto del producto tras la reconstitución es una solución transparente, levemente amarillenta. Se debe utilizar solo si la solución es transparente y sin partículas.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E,
Rīga, LV-1057,
Letonia
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023

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>.