

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol OPKO 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipiente con efecto conocido:

- Propilenglicol: 3,72 mg/comprimido

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistente

Comprimidos de color amarillo, forma ovalada, biconvexos, gastrorresistentes (11,7 mm de largo, 6,0 mm de ancho), lisos por ambas caras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Esofagitis por reflujo.

Pantoprazol está indicado para uso en adultos para:

- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con antibioticoterapia adecuada en pacientes con úlceras asociadas a *H. pylori*.
- Úlcera gástrica y duodenal.
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Adultos y adolescentes a partir de 12 años**

##### Esofagitis por reflujo

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 2 comprimidos de pantoprazol al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, el alivio normalmente se logrará tras otras 4 semanas más de tratamiento.

##### **Adultos**

##### Erradicación de *H. pylori* en combinación con dos antibióticos adecuados

En los pacientes con úlceras gástricas y duodenales asociadas a *H. pylori*, la erradicación del microorganismo se logra con una terapia combinada. Se deben tener en cuenta las guías locales oficiales (por ejemplo, recomendaciones nacionales) con respecto a la resistencia bacteriana y el uso adecuado y la

prescripción de agentes antibacterianos. Dependiendo del patrón de resistencia, se pueden recomendar las siguientes combinaciones para la erradicación de *H. pylori*:

- a) 1 comprimido de pantoprazol dos veces al día  
+ 1000 mg de amoxicilina dos veces al día  
+ 500 mg de claritromicina dos veces al día
  
- b) 1 comprimido de pantoprazol dos veces al día  
+ 400-500 mg de metronidazol dos veces al día (o 500 mg de tinidazol)  
+ 250-500 mg de claritromicina dos veces al día
  
- c) 1 comprimido de pantoprazol dos veces al día  
+ 1000 mg de amoxicilina dos veces al día  
+ 400-500 mg de metronidazol dos veces al día (o 500 mg de tinidazol)

En la terapia combinada para la erradicación de la infección por *H. pylori*, el segundo comprimido de pantoprazol se deberá tomar 1 hora antes de la cena. En general, la terapia combinada se implementa durante 7 días y puede prolongarse durante 7 días más hasta una duración total de dos semanas. Si, para asegurar la curación de las úlceras, está indicado un tratamiento adicional con pantoprazol, se deberán tener en cuenta la posología recomendada para las úlceras duodenales y gástricas.

Si la terapia combinada no se puede utilizar, por ejemplo, si el paciente da negativo en las pruebas de detección de *H. pylori*, se puede utilizar una terapia monodosis con pantoprazol con las siguientes dosis:

#### Tratamiento de la úlcera gástrica

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 2 comprimidos de pantoprazol al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Para el tratamiento de las úlceras gástricas normalmente se necesita un periodo de 4 semanas. Si esto no es suficiente, se suele conseguir la cura con un periodo de 4 semanas adicionales de tratamiento.

#### Tratamiento de la úlcera duodenal

Un comprimido de pantoprazol al día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 2 comprimidos de pantoprazol al día) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Normalmente la úlcera duodenal se cura en 2 semanas. Si un período de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, en casi todos los casos se conseguirá la curación con 2 semanas más de tratamiento.

#### Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con enfermedades hipersecretoras patológicas incluyendo síndrome de Zollinger-Ellison debe iniciarse con una dosis diaria de 80 mg (2 comprimidos de pantoprazol, 40 mg). Esta dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción de ácido gástrico. En el caso de administrarse una dosis superior a 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos dosis al día. De forma transitoria se podría administrar una dosis superior a 160 mg de pantoprazol, si fuera necesario.

La duración del tratamiento en el síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas no es limitada y debe adaptarse según necesidades clínicas.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave no deberá superarse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol (1 comprimido de 20 mg de pantoprazol). En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol para la erradicación de *H. pylori*, ya que actualmente no

hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol en estos pacientes (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia renal.*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol para la erradicación de *H. pylori*, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse, y deben tragarse enteros con algo de agua 1 hora antes de una comida.

### **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**

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, durante el período de tratamiento con pantoprazol deberán monitorizarse regularmente las enzimas hepáticas, especialmente en el tratamiento a largo plazo. En caso de aumento de las enzimas hepáticas, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.2).

#### Terapia combinada

En el caso de terapia combinada, deben tenerse en cuenta las fichas técnicas de los medicamentos asociados.

#### Neoplasia maligna gástrica

La respuesta sintomática al pantoprazol puede enmascarar los síntomas de una neoplasia maligna gástrica y retrasar el diagnóstico. En presencia de cualquier síntoma de alarma (p. ej., pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melena) y cuando se sospeche o se evidencie úlcera gástrica, se debe excluir su malignidad.

Se considerará el seguimiento de las investigaciones si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado.

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

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

#### Influencia en la absorción de vitamina B12

En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, pantoprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o

aclorhidria. Esto debe tenerse 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.

#### Tratamiento a largo plazo

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

#### Infecciones gastrointestinales causadas por bacterias

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

#### Hipomagnesemia

En raras ocasiones, se han notificado hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como pantoprazol durante al menos tres meses y, en la mayoría de los casos, tratados durante un año. Pueden aparecer manifestaciones graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero pueden comenzar de forma insidiosa y pasar desapercibidos. La hipomagnesemia puede provocar hipocalcemia y/o hipopotasemia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia (y la hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) mejora tras la reposición del magnesio y la interrupción del IBP.

En el caso de los pacientes que se espera un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar la posibilidad de medir los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

#### Fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se utilizan en dosis altas y durante períodos prolongados (> 1 año), pueden aumentar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, principalmente en pacientes de edad avanzada 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 global de fractura entre un 10 y un 40%. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo con las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

#### Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con pantoprazol con frecuencia no conocida (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos de cerca para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar el pantoprazol de inmediato y considerar un tratamiento alternativo.

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECC)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian con casos muy poco frecuentes de LECC. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, y si se acompañan de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica de inmediato y el profesional sanitario debe considerar la suspensión de pantoprazol. LECC después de un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECC con otros inhibidores de la bomba de protones.

#### Interferencia con las pruebas de laboratorio

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir en las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con pantoprazol debe suspenderse durante al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven

al rango de referencia después de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después de la suspensión del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

#### Pantoprazol OPKO contiene sodio y propilenglicol

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente «exento de sodio».

Este medicamento contiene 3,72 mg de propilenglicol en cada comprimido gastrorresistente.

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

#### Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH

Debido a la inhibición profunda y duradera de la secreción de ácido gástrico, el pantoprazol puede interferir con la absorción de medicamentos en los que el pH gástrico es un factor importante para la biodisponibilidad oral, por ejemplo, algunos antifúngicos azoles como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos como erlotinib.

#### Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la coadministración de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH intragástrico ácido, como el atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad (ver sección 4.4).

Si se considera inevitable la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con un inhibidor de la bomba de protones, se recomienda un seguimiento clínico estrecho (por ejemplo, carga viral). No se debe exceder una dosis de pantoprazol de 20 mg por día. Es posible que sea necesario ajustar la dosis del inhibidor de la proteasa del VIH.

#### Anticoagulantes cumarínicos (fenprocumón o warfarina)

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afectó a la farmacocinética de warfarina, fenprocumón o INR. Sin embargo, se han reportado casos de un aumento del INR y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben IBP y warfarina o fenprocumón concomitantemente. Los aumentos en el INR y el tiempo de protrombina pueden provocar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumón deben estar bajo supervisión médica debido a dichos aumentos del INR y del tiempo de protrombina.

#### Metotrexato

Se ha informado que el uso concomitante de dosis altas de metotrexato (p. ej., 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones aumenta los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto, en entornos donde se usan dosis altas de metotrexato, por ejemplo, cáncer y psoriasis, puede ser necesario considerar la suspensión temporal del pantoprazol.

#### Otros estudios de interacciones

Pantoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación por la enzima CYP2C19 y otras vías metabólicas incluyen la oxidación por la enzima CYP3A4.

Los estudios de interacción con medicamentos también metabolizados mediante estas vías, como carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol no revelaron interacciones clínicamente significativas.

No se puede descartar que se produzca una interacción de pantoprazol con otros medicamentos o compuestos, que se metabolizan utilizando el mismo sistema enzimático.

Los resultados de una serie de estudios de interacción demuestran que pantoprazol no afecta el metabolismo de los principios activos metabolizados por las enzimas CYP1A2 (como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), ni interfiere con la glicoproteína p relacionada con la absorción de digoxina.

No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

También se han realizado estudios de interacción administrando de forma concomitante pantoprazol con antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

#### *Medicamentos que inhiben o inducen la enzima CYP2C19:*

Los inhibidores de CYP2C19, como fluvoxamina, podrían aumentar la exposición sistémica al pantoprazol. Se puede considerar una reducción de la dosis para los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de pantoprazol, o en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

Los inductores enzimáticos que afectan a las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, como rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los IBPs que se metabolizan a través de estos sistemas enzimáticos.

#### Interacciones entre los medicamentos y las pruebas de laboratorio

Se han detectado casos de falsos positivos en algunas pruebas de análisis en orina para tetrahidrocannabinol (THC) en pacientes que reciben pantoprazol. Se debe considerar un método confirmatorio alternativo para verificar los resultados positivos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300 y 1.000 embarazos) que indican que pantoprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de pantoprazol durante el embarazo.

### Lactancia

Los estudios en animales han mostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de pantoprazol en la leche materna, pero se han notificado casos de excreción en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por lo tanto, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pantoprazol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pantoprazol para la madre.

### Fertilidad

No existe evidencia de alteración en la fertilidad después de la administración de pantoprazol en estudios con animales (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de pantoprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Pueden aparecer reacciones adversas a medicamentos tales como mareo y alteraciones visuales (ver sección 4.8). Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas

#### 4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que aproximadamente el 5 % de los pacientes experimenten reacciones adversas a medicamentos (RAM).

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas notificadas con pantoprazol, clasificadas según la siguiente clasificación de frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Para todas las reacciones adversas reportadas tras la experiencia poscomercialización, no es posible aplicar ninguna frecuencia de reacciones adversas y, por lo tanto, se mencionan con una frecuencia "no conocida". Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; leucopenia; pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemias y elevación de lípidos (triglicéridos, colesterol); cambios de peso		Hiponatremia; hipomagnesemia (ver sección 4.4); hipocalcemia <sup>(1)</sup> ; hipopotasemia <sup>(1)</sup>
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 y a existan previamente)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea; mareos	Alteraciones del gusto		Parestesia
Trastornos oculares			Alteraciones en la visión / visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; náuseas/vómitos; distensión abdominal e hinchazón;			Colitis microscópica

		estreñimiento; sequedad de boca; molestias y dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares		Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas, $\gamma$ -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; lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4); reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de la cadera, muñeca o columna vertebral (ver Sección 4.4)	Artralgia; mialgia		Espasmos musculares <sup>(2)</sup>
Trastornos renales y urinarios					Nefritis túbulointersticial (con posible progresión a insuficiencia renal)
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. La hipocalcemia y/o la hipopotasemia pueden estar relacionadas con la aparición de hipomagnesemia (ver sección 4.4)

2. Espasmo muscular como consecuencia de la alteración electrolítica

#### 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: <https://www.notificaRAM.es>.

#### 4.9 Sobredosis

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

La exposición sistémica de hasta 240 mg, administrados por vía intravenosa durante 2 minutos fueron bien toleradas.

Dado que el pantoprazol se une ampliamente a las proteínas, no es fácilmente dializable.

En caso de una sobredosis con signos clínicos de intoxicación, aparte del tratamiento sintomático y de soporte, 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

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 a su forma activa en el ambiente ácido de las células parietales, donde inhibe a la enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa, es decir, en la etapa final de la producción de 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, la ausencia de síntomas se logra en 2 semanas. Al igual que con otros inhibidores de la bomba de protones e inhibidores del receptor H<sub>2</sub>, el tratamiento con pantoprazol reduce la acidez en el estómago y, por lo tanto, un aumento de la gastrina proporcional a la reducción de la acidez. El aumento de gastrina es reversible. Dado que el 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 y gastrina). El efecto es el mismo tanto si se administra por vía oral como intravenosa.

##### Efectos farmacodinámicos

Los valores de gastrina en ayunas aumentan con pantoprazol. Durante el tratamiento a corto plazo, en la mayoría de los casos estos valores no superan el 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 resultado, durante el tratamiento a largo plazo, se ha observado en un número mínimo de casos un aumento 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 realizados hasta el momento, la formación de lesiones precursoras carcinoides (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, que han sido descritas en experimentos con animales (ver sección 5.3), no se han observado en humanos.

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

Durante el tratamiento con medicamentos antiseoretos, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. Además, la CgA aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica. El aumento de la concentración de CgA puede interferir en las exploraciones de tumores neuroendocrinos.

La evidencia publicada hasta la fecha sugiere que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones deben suspenderse entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto es para permitir que los

niveles de CgA, que pudieran estar elevados erróneamente después del tratamiento con IBP, regresen al rango de referencia.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Pantoprazol se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza incluso después de una dosis oral única de 40 mg. En promedio, se alcanzan las concentraciones séricas máximas de entre 2 - 3 µg/ml en una media de aproximadamente 2,5 horas después de la administración y estos valores permanecen constantes después de la administración múltiple.

La farmacocinética no varía después de una administración única o repetida. En el rango de dosis de 10 a 80 mg, la cinética plasmática de pantoprazol es lineal después de la administración oral e intravenosa.

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos fue de aproximadamente el 77 %. La ingesta concomitante de alimentos no influyó en el AUC, la concentración sérica máxima y, por lo tanto, la biodisponibilidad. Sólo la variabilidad del periodo de latencia se incrementará por la ingesta concomitante de alimentos.

### Distribución

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

### Biotransformación

La sustancia se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. La principal vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 con posterior conjugación de sulfato; otra vía metabólica incluye la oxidación por CYP3A4.

### Eliminación

La vida media terminal es de aproximadamente 1 hora y el aclaramiento es de aproximadamente 0,1 l/h/kg. Se han registrado algunos casos de individuos con eliminación tardía. Debido a la unión específica de pantoprazol a las bombas de protones de la célula parietal, la semivida de eliminación no se correlaciona con la duración de la acción más prolongada (inhibición de la secreción de ácido).

La eliminación renal representa la principal vía de excreción (alrededor del 80 %) de los metabolitos de pantoprazol; el resto se excreta con las heces. El metabolito principal, tanto en suero como en orina, es el desmetilpantoprazol, que se conjuga con sulfato. La semivida del metabolito principal (alrededor de 1,5 horas) 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 denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de pantoprazol probablemente está catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Después de la administración de una dosis única de 40 mg de pantoprazol, el promedio del área bajo la curva de concentración plasmática -tiempo fue aproximadamente 6 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los individuos con una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). El promedio del pico de las concentraciones plasmáticas aumentó aproximadamente un 60 %. Estos hallazgos no tienen implicaciones en la posología de pantoprazol.

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda reducir la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con insuficiencia renal (incluidos los pacientes en diálisis). Al igual que en los sujetos sanos, la semivida de pantoprazol es corta. Solo se dializan cantidades muy pequeñas de pantoprazol. Aunque el metabolito principal tiene una

semivida moderadamente retrasada (2 a 3 h), la excreción sigue siendo rápida y, por tanto, no se produce acumulación.

#### *Insuficiencia hepática*

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según la clasificación de Child) los valores de semivida aumentaron entre 7 y 9 h y los valores de AUC aumentaron en un factor de 5 a 7, la concentración sérica máxima solo aumentó ligeramente en un factor de 1,5 en comparación con sujetos sanos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Tampoco es clínicamente relevante el ligero aumento del AUC y la  $C_{max}$  en voluntarios de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes.

#### *Población pediátrica*

Tras la administración de dosis orales únicas de 20 mg o 40 mg de pantoprazol a niños de 5 a 16 años, el AUC y el  $C_{max}$  se encontraban en el rango de los valores correspondientes a adultos.

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

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

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, sobre la base de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas y genotoxicidad.

En los estudios de carcinogenicidad llevados a cabo durante dos años en ratas se encontraron neoplasias neuroendocrinas. Además, se encontraron papilomas de células escamosas en el estómago anterior de ratas. El mecanismo que conduce a la formación de carcinoides gástricos por benzimidazoles sustituidos ha sido cuidadosamente investigado y permite concluir que es una reacción secundaria a los niveles masivamente elevados de gastrina sérica que ocurren en la rata durante el tratamiento crónico con dosis altas. En los estudios de dos años en roedores, se observó un aumento en el número de tumores hepáticos en ratas y en ratones hembra, 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 la dosis más alta (200 mg/kg). La aparición de estas neoplasias se asocia con los cambios inducidos por el 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 nocivos en las glándulas tiroideas.

En un estudio peri-posnatal de reproducción en ratas diseñado para evaluar el desarrollo óseo, se observaron signos de toxicidad en la descendencia (mortalidad, menor peso corporal medio, menor ganancia media de peso corporal y menor crecimiento óseo) a exposiciones ( $C_{max}$ ) aproximadamente 2 veces superiores a 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 también tendían a la reversibilidad después de un período de recuperación sin medicación. El aumento de la mortalidad solo se ha reportado en las crías de rata antes del destete (hasta los 21 días de edad), que se estima que corresponde a niños de hasta 2 años de edad. La relevancia de este hallazgo para la población pediátrica no está clara. No se observaron efectos adversos en un estudio peri-postnatal previo realizado en ratas a dosis de 3 mg/kg, ligeramente inferiores en comparación con la dosis baja de 5 mg/kg administrada en el estudio referido anteriormente.

Las investigaciones no revelaron evidencia de alteraciones de la fertilidad o efectos teratogénicos.

Se investigó en ratas el paso de pantoprazol a través de la placenta y se encontró que aumentaba con la gestación avanzada. Como resultado, la concentración de pantoprazol en el feto aumenta poco antes del nacimiento.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo:

Manitol (E421)  
Crospovidona  
Carbonato de sodio anhidro  
Hidroxipropilcelulosa  
Estearato de calcio

#### Material de recubrimiento:

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Propilenglicol (E1520)  
Eudragit L-30 D55 (Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) (La dispersión consiste en aproximadamente 97% (p/p) de ácido metacrílico y copolímero de acrilato de etilo (1:1), 2,3% (p/p) de polisorbato 80 y 0,7% (p/p) laurilsulfato de sodio.)  
Citrato de trietilo  
Talco

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Pantoprazol OPKO está disponible en envases de 28 comprimidos gastroresistentes en blísteres Al/Al.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

OPKO HEALTH ESPAÑA, S.L.U.  
Pl. Europa 13-15, 08908  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
España

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

89.891

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

Octubre 2024

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

Agosto 2024