

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pantoprazol Sandoz 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido gastrorresistente contiene 2 microgramos del agente colorante azoico ponceau 4R (E124).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimido amarillo, ovalado, recubierto, aprox, 11,7 x 6,0 mm

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 el uso en adultos para:

- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con terapia antibiótica adecuada en pacientes con *H. pylori* asociado a úlceras.
- 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 40 mg al día.

En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de Pantoprazol Sandoz 40 mg al día) especialmente si no han respondido a otro tratamiento. Para el tratamiento de esofagitis por reflujo se requiere normalmente de un periodo de 4 semanas. Si esto no es suficiente, el alivio se alcanzará normalmente tras cuatro semanas más de tratamiento.

Adultos

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

En los pacientes con úlcera duodenal y gástrica asociadas a *H. pylori*, la erradicación del microorganismo se logra con una terapia combinada. Se deberán tener en cuenta las guías locales oficiales (ej. recomendaciones nacionales) con respecto a la resistencia bacteriana y el uso adecuado y la prescripción de agentes antibacterianos. Dependiendo del patrón de resistencia pueden recomendarse las siguientes combinaciones para la erradicación de *H. pylori*.

- a) 1 comprimido de Pantoprazol Sandoz 40 mg 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 Sandoz 40 mg 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 Sandoz 40 mg 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 Sandoz 40 mg se deberá tomar 1 hora antes de la cena. En general, la terapia combinada se implementa durante 7 días y se puede prolongar más de 7 días hasta una duración total de dos semanas. Si para conseguir la curación de las úlceras se instala un tratamiento más prolongado con pantoprazol, se deberán tener en cuenta la posología recomendada para las úlceras gástrica y duodenal.

Si la terapia combinada no se puede utilizar, por ejemplo, si el paciente da negativo en el test para *H. pylori*, se puede utilizar una terapia monodosis con Pantoprazol Sandoz 40 mg con las siguientes dosis:

Tratamiento de úlcera gástrica

Un comprimido de Pantoprazol Sandoz 40 mg al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de Pantoprazol Sandoz 40 mg al día) especialmente si no han respondido a otros tratamientos. 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 úlcera duodenal

Un comprimido de Pantoprazol Sandoz 40 mg al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de Pantoprazol Sandoz 40 mg al día) especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Normalmente la úlcera duodenal se cura a las 2 semanas. Si un periodo 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 Sandoz 40 mg). Esta dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario, tomando como referencia las determinaciones de la secreción ácida gástrica. En el caso de administrarse dosis

superiores 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 de 20 mg de pantoprazol al día (1 comprimido de 20 mg de pantoprazol). En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol 40 mg para la erradicación de *H. pylori*, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol 40 mg en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes con deterioro de la función renal no debe utilizarse terapia combinada con pantoprazol 40 mg para la erradicación de *H. pylori*, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con pantoprazol 40 mg en estos pacientes (ver sección 5.2)

Edad avanzada

No es necesario el ajuste de 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 se deben masticar o partir y se deben ingerir con algo de agua una hora antes de las principales comidas.

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 uso a largo plazo. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas, debe suspenderse el tratamiento con pantoprazol 20 mg (ver sección 4.2).

Terapia de combinación

En el caso de la terapia combinada, se debe revisar la ficha técnica del producto de los respectivos medicamentos.

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 (ej. pérdida de peso significativo no intencionado, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis, anemia o melenas) y cuando se sospeche o se evidencie úlcera gástrica debe excluirse su malignidad.

Se considerará el seguimiento de las investigaciones si los síntomas persisten a pesar de un 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, 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

Pantoprazol, como todos los medicamentos bloqueantes de la secreción de ácido, podría reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto deberá 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 tratamientos a largo plazo, especialmente cuando excedan un periodo de 1 año, los pacientes deberán permanecer bajo una vigilancia regular.

Infecciones gastrointestinales provocadas por bacterias

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

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

Hipomagnesemia

Raramente 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 pueden aparecer insidiosamente y pasan desapercibidos. La hipomagnesemia puede conducir a hipocalcemia y/o hipopotasemia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia (e hipomagnesemia asociada a hipocalcemia y/o hipopotasemia) 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 puedan 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.

Fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones, en dosis altas y durante tratamientos prolongados (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 posibles 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.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACGs) en relación con el uso de pantoprazol con frecuencia desconocida, entre las que se incluyen el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica y sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser mortales o potencialmente mortales (ver sección 4.8). Los pacientes deben recibir información sobre los signos y los síntomas, además de someterse a una estricta supervisión de posibles reacciones cutáneas.

Si se refieren signos y síntomas indicativos de estas reacciones, debe detenerse el tratamiento con pantoprazol inmediatamente y considerarse un tratamiento alternativo.

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. 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

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.

Pantoprazol Sandoz contiene un agente colorante azoico y sodio

Este medicamento puede producir reacciones del tipo alérgico porque contiene el agente colorante Ponceau 4R (E124).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 una 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, e.j. algunos azoles antifúngicos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, y otros medicamentos tales como erlotinib.

Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol e 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 intragástrico (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 (e.j., 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 (fenprocumon o warfarina)

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumon no afecta a la farmacocinética de warfarina, fenprocumon o a la razón normalizada internacional (RNI). Aunque

se ha notificado algún caso de aumento de RNI y del tiempo de protombina en pacientes que toman IBPs conjuntamente con warfarina o fenprocumón. Los aumentos en la RNI y el tiempo de protombina 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 protombina.

Metotrexato

Se ha notificado un aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes con el uso concomitante de dosis altas de metotrexato (p.ej. 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones. Por tanto, en situaciones en las que se utilice dosis altas de metotrexato, por ejemplo cáncer y psoriasis, puede ser necesario considerar una retirada temporal de pantoprazol.

Otros estudios de interacciones

Pantoprazol se metaboliza exhaustivamente en el hígado mediante el sistema enzimático citocromo P450. La principal ruta metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 y otras rutas metabólicas incluida la oxidación mediante la enzima CYP3A4.

Los estudios de interacción con medicamentos que se metabolizan igualmente mediante estas rutas metabólicas, como carbamazepina, diazepam, glibenclámda, nifedipino y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol, no mostraron interacciones clínicas significativas.

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

Los resultados de estudios sobre un registro de interacciones demuestran que pantoprazol no tiene efecto sobre el metabolismo de sustancias activas metabolizadas mediante las enzimas CYP1A2 (tales como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tales como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), o no interfiere con p-glicoproteínas asociadas a la absorción de digoxina.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

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

Medicamentos que inhiben o inducen la enzima CYP2C19

Los inhibidores de la enzima CYP2C19 como fluvoxamina, pueden aumentar la exposición sistémica a 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 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.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Se han detectado casos de falsos positivos para tetrahidrocanabinol (THC) en algunos análisis de orina en los pacientes que reciben pantoprazol. Se debería plantear el uso de un método de confirmación alternativo para verificar los resultados positivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 resultados de embarazos) que indican que no existen malformaciones fetales/neonatales por toxicidad con pantoprazol.

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

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

Lactancia

En estudios en animales se ha mostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna.

No existen datos suficientes sobre la excreción de pantoprazol en la leche materna aunque se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. No se puede excluir que exista un riesgo para los recién nacidos/bebés. Por lo tanto, la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con pantoprazol se deberá tomar en función del beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pantoprazol para la madre.

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.

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).

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 post-comercialización, 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 post-comercialización.

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 Hipomagnesiemia (ver sección 4.4.) Hipocalcemia ¹ 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.	Alteraciones 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; fallo hepatocelular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido/exantema / erupción; prurito.	Urticaria; angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; síndrome de Lyell (NET); eritema multiforme; fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4). Reacción a medicamentos son 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 tubulointersticial (NTI) (con posible progresión a fallo 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 Hipocalcemia y/o hipopotasemia pueden estar relacionadas con la aparición de hipomagnesemia (ver sección 4.4).

² Espasmos musculares como consecuencia de alteraciones electrolíticas

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.

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: medicamentos para alteraciones relacionadas con la acidez, 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 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, el cese de los síntomas se alcanza en dos semanas. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H₂, el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago y por tanto, 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 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 intravenosa como oral.

Efectos farmacodinámicos

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 carcinoides (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, que han sido descritas en experimentos animales (ver sección 5.3), no se han 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 Cromogranina A (CgA) pueden 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.

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 un año con pantoprazol, sobre los parámetros endocrinos del tiroides.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pantoprazol se absorbe rápidamente, obteniéndose concentraciones elevadas en plasma incluso después de una única dosis oral de 40 mg. Se consiguen unas concentraciones séricas máximas entre 2-3 µg/ml en una media de aproximadamente 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.

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. 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

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 requiere una reducción de la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con función renal limitada (incluyendo pacientes en diálisis). Como en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Solamente muy pequeñas cantidades de pantoprazol son dializadas. Aunque el principal metabolito presenta una vida media moderadamente retrasada (2 - 3 h), la excreción es, sin embargo, rápida y por eso no se produce acumulación.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en AUC y Cmax en voluntarios de edad avanzada, en comparación con voluntarios jóvenes.

Población Pediátrica

Tras la administración de dosis únicas orales de 20 mg o 40 mg de pantoprazol a niños de edades comprendidas entre los 5 y los 16 años, se observaron valores de AUC y Cmax que estaban en el rango de los valores correspondientes en adultos.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no-clínicos 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 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_{máx}) 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

Núcleo:

Estearato de calcio
Celulosa microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Hidroxipropilcelulosa (tipo EXF)
Carbonato de sodio anhidro
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:

Hipromelosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol 400
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)
Polisorbato 80
Colorante Ponceau 4R (E124)
Amarillo de quinoleína (E104)
Laurilsulfato de sodio
Dióxido de titanio (E171)
Citrato de trietilo

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Caducidad tras la primera apertura del frasco de HDPE: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster AL/OPA/AL/PVC: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 105 100x1, 140, 168 comprimidos.

Frasco de HDPE con tapón de rosca de polipropileno, incluyendo desecante o con desecante integrado: 14, 28, 56, 98, 100, 250, 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pantoprazol Sandoz 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG *Nº Reg.: 70.026*

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

Fecha de la primera autorización: 08/agosto/2008
Fecha de la última renovación: 12/noviembre/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025

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