

## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido gastrorresistente contiene 40 mg de pantoprazol (presente en forma de 45.10 mg de pantoprazol sódico sesquihidratado)

Lista de excipientes en 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes. Comprimidos ovalados de color amarillo-ocre.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Úlcera duodenal

Úlcera gástrica

Esofagitis por reflujo moderada y severa

Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Dosis recomendada:

Para el tratamiento de úlcera duodenal y gástrica y esofagitis por reflujo, la dosis recomendada es de un comprimido gastrorresistente de PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes) al día especialmente si no han respondido a otros fármacos.

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 KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes). 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.

En caso de insuficiencia hepática grave la dosis debería ajustarse a un comprimido (40 mg de pantoprazol) cada dos días. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deberían ser monitorizadas regularmente durante el tratamiento con PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes, y en caso de un aumento de éstas, se debería interrumpir el tratamiento.

La dosis diaria de 40 mg de PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes no debe excederse en pacientes de edad avanzada o en aquellos con deterioro de la función renal.

### **Instrucciones generales:**

Los comprimidos gastrorresistentes de PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes no deben masticarse ni triturarse, y deben ser ingeridos enteros, con agua, 1 hora antes del desayuno.. Si para conseguir la curación de las úlceras se instaura un tratamiento adicional con pantoprazol, debe tenerse en cuenta la posología recomendada para úlceras gástricas y duodenales.

La úlcera duodenal cicatriza generalmente en dos semanas. Si el periodo de dos semanas de tratamiento no es suficiente, la cicatrización se produce, en casi todos los casos, en otras dos semanas.

Para el tratamiento de úlceras gástricas y esofagitis por reflujo se requiere, generalmente, un periodo de 4 semanas. Si no fuera suficiente, la curación se conseguirá, normalmente, en otras 4 semanas.

### **4.3 Contraindicaciones**

En general, PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes no deberá utilizarse en casos de hipersensibilidad conocida al principio activo y/o a cualquiera de los otros componentes de PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastrorresistentes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Pantoprazol no está indicado en enfermedades gastrointestinales leves tales como dispepsia nerviosa.

Antes del tratamiento debe ser excluida la posibilidad de úlcera gástrica maligna o enfermedad maligna del esófago, ya que el tratamiento con pantoprazol puede aliviar los síntomas de úlceras malignas y, de esta forma, retrasar su diagnóstico.

El diagnóstico de esofagitis por reflujo debe ser confirmado por endoscopia.

Hasta la fecha no hay experiencias de tratamiento en niños.

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 deberá tenerse en cuenta si se observan síntomas clínicos característicos.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deberían ser monitorizadas regularmente durante el tratamiento con PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastroresistentes, y en caso de un aumento de éstas, se debería interrumpir el tratamiento.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento también contiene tartrazina (E102). Puede provocar reacciones de tipo alérgico. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastroresistentes puede reducir la absorción de fármacos cuya biodisponibilidad es pH-dependiente (por ej. ketoconazol).

Pantoprazol se metaboliza en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450. No puede excluirse una interacción de pantoprazol con otros fármacos y compuestos que se metabolizan mediante el mismo sistema enzimático. Sin embargo, no se observaron interacciones clínicamente significativas, en ensayos específicos realizados con diversos fármacos o compuestos de este tipo, como: carbamacepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipino, fenitoína, piroxicam, teofilina y contraceptivos orales.

Aunque en los estudios de farmacocinética clínica no se han observado interacciones durante la administración concomitante de fenprocumón o warfarina, se han notificado casos aislados de cambios en el INR (*International Normalized Ratio*) en la etapa postcomercialización. Por esta razón, se aconseja monitorizar al paciente en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, realizando determinaciones del tiempo de protrombina/INR cuando se inicie el tratamiento con PANTOPRAZOL KERN PHARMA 40 mg comprimidos gastroresistentes, cuando se interrumpa el mismo o cuando no se tome regularmente.

No se presentaron tampoco interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción en humanos administrando pantoprazol concomitantemente con los antibióticos respectivos (claritromicina, metronidazol y amoxicilina). No se hallaron interacciones clínicamente relevantes.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. En estudios de reproducción en animales se observaron ligeros signos de toxicidad fetal a dosis superiores a 5 mg/Kg. No hay información sobre la excreción de pantoprazol por la leche materna. Los comprimidos de pantoprazol únicamente deberán utilizarse si el beneficio para la madre se considera mayor que el riesgo potencial para el feto o lactante.

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

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

<u><b>ORGANO SISTEMA</b></u>	<u><b>FRECUENCIA</b></u>			
	<u><b>FRECUENTES</b></u> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<u><b>POCO FRECUENTES</b></u> ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	<u><b>RARAS</b></u> ( $< 1/1.000$ , $\geq 1/10.000$ )	<u><b>MUY RARAS</b></u> ( $< 1/10.000$ , incluidos casos aislados)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia; Trombocitopenia
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen; Diarrea; Estreñimiento; Flatulencia	Náuseas/Vómitos	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Edema periférico
Trastornos hepatobiliares				Lesión hepatocelular severa manifestada en forma de ictericia con o sin insuficiencia hepática
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas incluyendo <i>shock</i> anafiláctico
Exploraciones complementarias				Incremento de los valores de las enzimas hepáticas (transaminasas, $\gamma$ -GT); Incremento de los niveles de triglicéridos; Elevación de la temperatura corporal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia	Mialgia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigos; Trastornos de la visión (visión borrosa)		
Trastornos psiquiátricos				Depresión mental
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones alérgicas como prurito y exantema cutáneo		Urticaria; Angioedema; Reacciones cutáneas severas, tales como, Síndrome de Stevens Johnson; Eritema multiforme; Síndrome de Lyell; fotosensibilidad
---	--	--	--	--

#### 4.9 Sobredosis

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

Dosis de hasta 240 mg i.v. administrados durante 2 minutos, fueron bien toleradas.

En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, se seguirán las pautas habituales para el tratamiento de intoxicación.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones.

Código ATC: A02BC02.

Pantoprazol es un benzimidazol sustituido que inhibe la secreción de ácido clorhídrico en el estómago mediante acción específica sobre la bomba de protones de las células parietales.

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el canalículo secretor de las células parietales donde inhibe a la enzima  $H^+/K^+ ATP_{asa}$ , 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. Como otros inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores  $H_2$ , el tratamiento con pantoprazol produce una reducción de la acidez en el estómago y por tanto, un aumento de gastrina proporcional a la reducción de acidez. El aumento en gastrina es reversible. Como pantoprazol se une a la enzima en una zona distal a nivel del receptor celular, puede afectar a la secreción de ácido clorhídrico independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo tanto si se administra por vía intravenosa como oral.

Los valores de gastrina en ayunas se incrementan con pantoprazol. Durante el tratamiento a corto plazo estos valores no exceden, en la mayoría de los casos del límite superior normal. Durante el tratamiento a largo plazo los niveles de gastrina se duplican en la mayoría de los casos. No obstante, solamente en casos aislados se han observado incrementos excesivos. Como consecuencia, durante el tratamiento a largo plazo, se ha observado en un número mínimo de casos un incremento de leve a moderado en el número de células endocrinas específicas ECL en el estómago (de hiperplasia simple a adenomatosa). Sin embargo, según los estudios llevados a cabo hasta el momento, la formación de lesiones precursoras de carcinoide (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos, que han sido descritas en animales de experimentación (ver apartado 5.3), no se han encontrado en humanos.

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

## **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

### **Farmacocinética General**

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 horas después de la administración, y estos valores permanecen constantes tras la administración múltiple. El volumen de distribución es de unos 0,15 l/Kg y el aclaramiento es de alrededor de 0,1 l/h/kg. La vida media final es de aproximadamente 1 hora. Se han registrado casos de individuos con eliminación retrasada. Debido a la activación específica de pantoprazol en las células parietales, la vida media de eliminación no se correlaciona con su duración de acción más prolongada (inhibición de la secreción ácida).

Los valores farmacocinéticos no varían después de una administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la cinética de pantoprazol en plasma es prácticamente lineal tanto tras la administración oral como intravenosa.

La unión de pantoprazol a proteínas séricas es de alrededor del 98%. La sustancia se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. 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.

### **Biodisponibilidad**

Pantoprazol se absorbe totalmente después de la administración oral. 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.

### **Características en pacientes/grupos especiales de sujetos**

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 pueden ser 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.

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.

Tampoco es clínicamente relevante el ligero incremento en AUC y  $C_{\max}$  en voluntarios de edad avanzada, en comparación con voluntarios jóvenes.

### **5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad**

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

En un estudio de carcinogénesis llevado a cabo durante 2 años en ratas (que corresponde a un tratamiento de por vida para estos animales) 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.

En los estudios a 2 años, 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. De los estudios de mutagenicidad, ensayos de transformación celular y de un estudio de unión al ADN, se concluye que pantoprazol no tiene potencial genotóxico.

Se observó un ligero aumento de cambios neoplásicos en el tiroides en el grupo de ratas que recibieron las dosis más elevadas. 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 secundarios en las glándulas tiroideas.

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**

### **Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina (E460i), lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato magnésico (vegetal), mezcla de color (opadry II 85F32097 amarillo conteniendo alcohol polivinílico parcialmente hidrogenado, dióxido de titanio (E171), Macrogol/PEG 3350, talco, óxido de hierro amarillo (E172) y laca de aluminio tartrazina amarilla (E102)), copolímero ácido metacrílico-etil acrilato (1:1) dispersión 30%, citrato de trietilo (E1505), talco (E553b).

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el envase original.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Envase unitario: Frascos de HDPE con tapón de rosca con cápsula desecante (LDPE).  
14 comprimidos gastrorresistentes.  
28 comprimidos gastrorresistentes.

Envase clínico: Frascos de HDPE con tapón de rosca con cápsula desecante (LDPE).  
500 (50 x 10) comprimidos gastrorresistentes.

Envase unitario: Blíster aluminio/aluminio  
14 comprimidos gastrorresistentes  
28 comprimidos gastrorresistentes

Envase clínico: Blíster aluminio/aluminio  
500 comprimidos gastrorresistentes

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

#### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

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

Kern Pharma, S. L.  
Polígono Ind. Colón II  
Venus, 72  
08228 Terrassa (Barcelona)

#### **8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

68.071

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

Octubre 2006

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

Septiembre 2006