

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

pantoprazol cinsa 20 mg comprimidos gastroresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastroresistente contiene 20 mg de pantoprazol (en forma de sodio sesquihidrato).

Excipientes:

Cada comprimido gastroresistente contiene 19,1 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastroresistente.

Comprimidos alargados recubiertos de color amarillo ocre.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

Enfermedad por reflujo gastro-esofágico sintomática.

Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la esofagitis por reflujo.

Adultos

Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

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

Dosis recomendada:

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

Síntomas de enfermedad por reflujo gastro-esofágico.

La dosis oral recomendada es de un comprimido gastroresistente de pantoprazol cinsa 20 mg al día. El alivio de los síntomas generalmente se logra después de un período de 2 a 4 semanas. Si no fuera suficiente, el alivio de los síntomas se conseguirá normalmente, después de un período adicional de 4 semanas. En pacientes en los cuales se ha conseguido el control o alivio de los síntomas, la

reaparición de los mismos puede ser controlada con un régimen de tratamiento “a demanda” de 20 mg/día cuando sea necesario. En los pacientes en los que no se haya conseguido el adecuado control de los síntomas con el tratamiento “a demanda”, se valorará el paso a un tratamiento continuo.

Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la esofagitis por reflujo.

Para el tratamiento a largo plazo se recomienda una dosis de mantenimiento de un comprimido gastroresistente de pantoprazol cinfa 20 mg al día, aumentándose a 40 mg de pantoprazol al día si se produjera una recaída. Para este caso puede utilizarse pantoprazol cinfa 40 mg. Después de la curación de las recaídas puede de nuevo reducirse la dosis a 20 mg de pantoprazol.

Adultos

Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs.

La dosis oral recomendada es de un comprimido gastroresistente de pantoprazol cinfa 20 mg al día.

Poblaciones especiales:

Niños menores de 12 años

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.

Insuficiencia Hepática

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

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes.

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 cinfa 20 mg. (ver sección 4.2).

Administración conjunta con AINEs

El uso de pantoprazol 20 mg para la prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, debe estar restringido a pacientes que requieren tratamiento continuado con AINEs y presentan un elevado riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales.

Este elevado riesgo debe ser evaluado según factores de riesgo individuales, p.ej.: edad avanzada (> 65 años), antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, o sangrado en el tracto gastrointestinal superior.

En presencia de síntomas de alarma

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 úlcera gástrica, debe excluirse su malignidad ya que el tratamiento con pantoprazol podría aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

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

Administración conjunta con atazanavir

No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5). En caso de que no pueda evitarse la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones, se recomienda una monitorización clínica exhaustiva (e.j. carga viral) en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir. No deberá superarse la dosis de 20 mg de pantoprazol al día.

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 en pacientes con factores de riesgo de reducción de 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

Se podría esperar que pantoprazol, como todos los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), eleve los niveles de las bacterias normalmente presentes en las zonas superiores del tracto gastrointestinal. El tratamiento con pantoprazol podría incrementar ligeramente el riesgo de padecer infecciones gastrointestinales causadas por bacterias tales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Efecto de pantoprazol sobre la absorción de otros medicamentos

Debido a una profunda y larga duración de la inhibición de la secreción ácida gástrica, pantoprazol puede reducir la absorción de fármacos con biodisponibilidad gástrica pH dependiente, e.j. algunos azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos como erlotinib.

Medicamentos para el tratamiento del VIH (atazanavir)

La administración conjunta de atazanavir y otros medicamentos para el tratamiento del VIH cuya absorción es pH dependiente, con inhibidores de la bomba de protones, podría dar lugar a una disminución importante de la biodisponibilidad de estos medicamentos para el tratamiento del VIH y podría afectar a la eficacia de estos medicamentos. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones con atazanavir (ver sección 4.4).

Anticoagulantes cumarínicos (fenprocumón o warfarina)

Aunque en los estudios de farmacocinética clínica no se han observado interacciones durante la administración concomitante de fenprocumón o warfarina, se ha notificado algún caso aislado de cambios en el Índice Internacional Normalizado (IIN) en la etapa postcomercialización. Por esta razón, se aconseja monitorizar al paciente en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos (ej, fenprocumón o warfarina), realizando determinaciones del tiempo de protrombina/IIN cuando se inicie el tratamiento con pantoprazol, cuando se interrumpa el mismo o cuando no se tome regularmente.

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 fármacos que se metabolizan igualmente mediante estas rutas metabólicas, como carbamacepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol, no mostraron interacciones clínicas significativas.

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.

4.6. Embarazo y lactancia.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de pantoprazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. pantoprazol cinsa no deberá utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario

Lactancia

En estudios en animales se ha mostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. Se ha notificado que en humanos pantoprazol se excreta en la leche materna. Por lo tanto, la decisión de continuar o interrumpir la lactancia o el tratamiento con pantoprazol cinfa, se deberá realizar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pantoprazol para las madres.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pueden aparecer reacciones adversas tales como vértigos y trastornos de la visión (ver sección 4.8). En ese caso los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas.

Puede esperarse que aproximadamente un 5% de los pacientes presenten reacciones adversas a medicamentos (RAMs). Las RAMs notificadas con más frecuencia son diarrea y cefalea, apareciendo ambas en aproximadamente el 1% de los pacientes.

En la tabla siguiente, las reacciones adversas notificadas con pantoprazol se agrupan según la siguiente clasificación de frecuencias.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Frecuencia Clasificación por órganos y sistemas	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia; leucopenia.	
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

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.			
Trastornos oculares		Trastornos de la visión / visión borrosa.		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; náuseas / vómitos; distensión abdominal y meteorismo; estreñimiento; sequedad de boca; molestias y dolor abdominal.			
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; eritema multiforme; fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia.		
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga y malestar.	Aumento de la temperatura corporal , edema periférico.		
---	-----------------------------	--	--	--

4.9 Sobredosis

No se conocen síntomas de sobredosis en humanos.

Exposición sistémica de hasta 240 mg, administrados por vía intravenosa durante 2 minutos, fueron bien toleradas. Pantoprazol no se dializa fácilmente debido a su amplia unión a proteínas plasmáticas.

En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, no se hacen recomendaciones terapéuticas específicas, aparte del tratamiento sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones

Código ATC: A02BC02

Mecanismo de acción

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

Pantoprazol se transforma en su forma activa en el entorno 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 alivio de los síntomas se consigue tras 2 semanas de tratamiento. Como otros inhibidores de la bomba de protones y 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 de 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.

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

Absorción

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

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

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos fue de alrededor del 77%. La ingesta concomitante de alimento no influye sobre el AUC, la concentración sérica máxima y, por lo tanto, sobre la biodisponibilidad. Sólo la variabilidad del período de latencia se incrementará por la ingesta concomitante de alimento.

Distribución

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

Eliminación

La sustancia se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. La principal ruta metabólica es la desmetilación mediante la enzima CYP2C19 con la posterior conjugación de sulfato. Otra ruta metabólica incluye la oxidación mediante la enzima CYP3A4. La vida media terminal es de aproximadamente 1 h y el aclaramiento de unos 0,1 l/h/kg. Se han registrado algunos casos de individuos con retraso en la eliminación. Debido a la unión específica de pantoprazol a las bombas de protones de la célula parietal, la vida media de eliminación no se correlaciona con su duración de acción más prolongada (inhibición de la secreción ácida).

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

Características en pacientes/grupos especiales de sujetos

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.

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.

Aunque para pacientes con cirrosis hepática (clases A y B según la clasificación de Child) los valores de vida media aumentan entre 3 y 6 h y los valores AUC aumentan en un factor de 3-5, la concentración máxima en suero sólo se incrementa ligeramente, en un factor de 1,3 en comparación con sujetos sanos.

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

Niños

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

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

En estudios de dos años en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas y en ratones hembras y se interpretó que se debía a la alta tasa de metabolización hepática de pantoprazol. Se observó un ligero aumento de cambios neoplásicos en el tiroides en el grupo de ratas que recibieron las dosis más elevadas (200 mg/Kg). La aparición de estas neoplasias está asociada con los cambios inducidos por pantoprazol en la degradación de tiroxina en el hígado de la rata. Como la dosis terapéutica en el hombre es baja, no se esperan efectos perjudiciales en las glándulas tiroideas.

En estudios de reproducción en animales se ha observado una ligera fetotoxicidad a dosis superiores a 5 mg/kg.

Las investigaciones no han revelado evidencias de alteraciones en la fertilidad o efectos teratogénicos. Se investigó en rata el paso de pantoprazol a través de placenta, detectándose un incremento en la gestación avanzada. Como resultado, la concentración de pantoprazol en el feto se eleva poco antes del nacimiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina (E-460i)
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Esterato de magnesio, vegetal

Recubrimiento:

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión al 30%
Citrato de trietilo (E1505)
Talco (E553b)
Opadry II 85F32081 Amarillo

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

Frasco: 30 meses
Blister: 24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frasco: No requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el frasco perfectamente cerrado
Blister: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase.

pantoprazol cinfa 20 mg comprimidos gastroresistentes se presenta en envases de 14 y 28 comprimidos y en envases clínicos de 504 comprimidos.

Blister de Al/Al.

Frascos de HDPE con tapón de rosca.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.118

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

Julio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2012