

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NORMOGASTROL 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de NORMOGASTROL 20 mg Comprimidos gastrorresistentes contiene 20 mg de pantoprazol (presente en forma de pantoprazol sódico sesquihidrato).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes.

Comprimidos de color anaranjado, ovales, biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo de los síntomas de reflujo (ej. Pirosis, regurgitación ácida) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

La dosis recomendada es de 20 mg de pantoprazol (un comprimido) una vez al día.

Podría ser necesario tomar los comprimidos durante 2- 3 días consecutivos para alcanzar una mejoría de los síntomas. Una vez que se ha producido el alivio completo de los síntomas, se debe suspender el tratamiento.

El tratamiento no debe tener una duración superior a 4 semanas sin consultar al médico.

Si no se obtiene alivio de los síntomas después de 2 semanas de tratamiento continuado, se recomendará al paciente que consulte con el médico.

Poblaciones especiales:

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada o con deterioro de la función renal o hepática.

Población pediátrica:

NORMOGASTROL 20 mg no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

4.2.2 Forma de administración

Los comprimidos gastrorresistentes de 20 mg de NORMOGASTROL no deben masticarse ni partirse y deben ser ingeridos enteros con algo de líquido antes de una de las comidas principales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Administración conjunta con atazanavir (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deberán consultar con su médico si:

- Sufren pérdida de peso no deseada, anemia, hemorragia gastrointestinal, disfagia, vómitos persistentes o vómitos con sangre, ya que puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico de una enfermedad grave. En estos casos debe excluirse la presencia de enfermedades malignas.
- Han padecido úlcera gástrica previa o cirugía gastrointestinal.
- Reciben tratamiento sintomático continuo para la dispepsia o pirosis durante 4 o más semanas.
- Padecen ictericia, insuficiencia hepática o hepatopatía.
- Sufren cualquier enfermedad grave que afecte al bienestar general.
- Son mayores de 55 años y presentan síntomas nuevos o con cambios recientes.

Los pacientes con síntomas recurrentes de dispepsia a largo plazo o de pirosis deberán consultar con su médico periódicamente. En especial, los pacientes mayores de 55 años que tomen cualquier producto no sujeto a prescripción médica para tratar la dispepsia o pirosis a diario deberán informar a su médico o farmacéutico.

Los pacientes no deben tomar de forma concomitante otros inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂.

Los pacientes deben consultar con su médico antes de tomar este medicamento en caso de que vaya a realizarles una endoscopia o un test del aliento con urea.

Se debe advertir a los pacientes que los comprimidos no producirán un alivio inmediato.

Los pacientes pueden comenzar a notar alivio de los síntomas aproximadamente al día siguiente de comenzar el tratamiento con pantoprazol, pero podría ser necesario tomarlo durante 7 días para conseguir un control completo de la pirosis. Los pacientes no deben tomar pantoprazol como un medicamento preventivo.

La acidez gástrica reducida por cualquier medio -incluyendo inhibidores de la bomba de protones- aumenta los recuentos gástricos de bacterias presentes de forma habitual en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con medicamentos que reducen la acidez conduce a un ligero aumento en el riesgo de infecciones gastrointestinales como Salmonella, Campylobacter o C. difficile.

Hipomagnesemia

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 aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia 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 pueden 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.

Riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) 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 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.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente 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 NORMOGASTROL 20 mg. 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

NORMOGASTROL 20 mg puede reducir la absorción de sustancias activas cuya biodisponibilidad es pH-gastrodependiente (ej: Ketoconazol).

Se ha demostrado que la administración conjunta de 300 mg de atazanavir/100 mg ritonavir con omeprazol (40 mg una vez al día) o 400 mg de atazanavir con lansoprazol (60 mg en una única dosis) a voluntarios sanos produjo una reducción sustancial de la biodisponibilidad de atazanavir. La absorción de atazanavir es pH dependiente. Por lo tanto, pantoprazol no debe ser administrado de forma conjunta con atazanavir (ver sección 4.3).

Pantoprazol se metaboliza en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450. No puede excluirse una interacción de pantoprazol con otras sustancias que se metabolizan mediante el mismo sistema enzimático. Sin embargo, no se han observado interacciones clínicamente relevantes, en ensayos específicos realizados con: carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipino, fenitoína, piroxicam, teofilina y anticonceptivos orales que contengan levonorgestrel y etinilestradiol.

Aunque en los estudios de farmacocinética clínica no se han observado interacciones durante la administración de forma concomitante de fenprocumón o warfarina, se han notificado algunos casos aislados de cambios en el INR (Índice Internacional Normalizado) durante el tratamiento concomitante en la etapa postcomercialización. Por eso, en pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos (ej: fenprocumón o warfarina) se recomienda la monitorización del tiempo de protrombina/INR tras el comienzo, finalización o durante el uso irregular de pantoprazol.

No se observaron interacciones con antiácidos administrados de forma concomitante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No existen datos suficientes relativos a la utilización de pantoprazol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los estudios preclínicos no mostraron evidencia de alteración de la fertilidad o efectos teratogénicos. Se desconoce el potencial riesgo en humanos. NORMOGASTROL 20 mg no debe utilizarse durante el embarazo.

4.6.2 Lactancia

Se desconoce si pantoprazol se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado excreción de pantoprazol en la leche. NORMOGASTROL 20 mg no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Se espera que aproximadamente un 5% de los pacientes presenten reacciones adversas a medicamentos (RAM). Las RAM notificadas con más frecuencia son diarrea y cefalea, ambas ocurren en aproximadamente el 1% de los pacientes. Las reacciones adversas notificadas con pantoprazol se describen a continuación.

En la tabla siguiente, las reacciones adversas se agrupan según la clasificación MedDRA de frecuencias.

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 desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis	Trombocitopenia; leucopenia, pancitopenia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea; vértigos	Alteración del gusto		
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 renales y urinarios				Nefritis intersticial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema/erupción; prurito.	Urticaria; angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; síndrome de Lyell; eritema multiforme; fotosensibilidad; Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4)	Artralgia, mialgia		
Trastornos de metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia y elevación de los lípidos (triglicéridos, colesterol); cambios de peso		Hiponatremia, hipomagnesemia [Ver advertencias y precauciones de empleo (4.4)]
Trastornos generales	Astenia, fatiga y	Aumento en la		

y alteraciones en el lugar de administración	malestar	temperatura, edema periférico.		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico).		
Trastornos hepatobiliares	Aumento en las enzimas hepáticas (transaminasa, γ -GT)	Aumento de la bilirrubina		Lesión hepatocelular; ictericia; fallo hepatocelular
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)
Aparato reproductor y trastornos de la mama		Ginecomastia		

Notificación de sospecha 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.

Dosis de hasta 240 mg administrados por vía i.v. durante dos minutos fueron bien toleradas. Como pantoprazol se une extensamente a proteínas, no se dializa con rapidez.

En caso de sobredosis con signos clínicos de intoxicación, no pueden hacerse recomendaciones de tratamiento específicas aparte del tratamiento sintomático de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones; Código ATC: A02BC02

5.1.1 Mecanismo de acción

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

Pantoprazol se transforma en su forma activa, una sulfamida cíclica, 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. La mayoría de los pacientes estaban libres de los síntomas de pirosis y reflujo ácido tras una semana de tratamiento. Pantoprazol reduce la acidez en el estómago, y por tanto, aumenta la gastrina en proporción a la reducción de acidez. El aumento en gastrina es reversible. Como pantoprazol se une a la enzima en una zona distal del receptor celular, la secreción de ácido clorhídrico puede inhibirse independientemente de la estimulación por otras sustancias (acetilcolina, histamina y gastrina). El efecto es el mismo tanto si se administra el principio activo por vía intravenosa como oral.

Los niveles de gastrina en ayunas aumentan cuando se administra pantoprazol. Durante el tratamiento de corta duración 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 ha observado un aumento excesivo. Como consecuencia, durante el tratamiento a largo plazo, se ha observado en un número reducido de casos un aumento entre leve y moderado en el número de células endocrinas específicas (ECL) en el estómago (de hiperplasia simple a adenomatosa). Sin embargo, según los datos de los estudios llevados a cabo hasta el momento, la formación de precursores carcinoides (hiperplasia atípica) o de carcinoides gástricos descritas en experimentos animales (ver apartado 5.3), no se han observado en humanos.

5.1.3 Eficacia clínica y seguridad

En un análisis retrospectivo de 17 ensayos en 5.960 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tratados con 20 mg de pantoprazol en monoterapia, se evaluaron los síntomas asociados con el reflujo ácido (e.j. pirosis y regurgitación ácida) de acuerdo con un método normalizado. Los ensayos seleccionados debían tener al menos un punto de registro de síntomas de reflujo ácido a las 2 semanas. El diagnóstico de ERGE en estos ensayos se basó en la valoración endoscópica, con la excepción de un ensayo en el que la inclusión de los pacientes se fundamentó sólo en los síntomas.

En estos ensayos, el porcentaje de pacientes que experimentaron alivio completo de la pirosis tras 7 días fue de entre el 54,0 % y el 80,6% en el grupo de pantoprazol. Tras 14 y 28 días, experimentaron alivio completo de la pirosis entre el 62,9% y el 88,6% y entre el 68,1% y el 92,3% de los pacientes, respectivamente.

Para el alivio completo de la regurgitación ácida, se obtuvieron resultados similares que para la pirosis. Tras 7 días el porcentaje de pacientes que experimentaron alivio completo de la regurgitación ácida fue de entre el 61,5% y el 84,4%, después de 14 días de entre el 67,7% y el 90,4%, y después de 28 días de entre el 75,2% y el 94,5%, respectivamente.

Pantoprazol demostró de forma consistente ser superior a placebo y a antagonistas H₂, y no inferior a otros IBPs. Los porcentajes de alivio de los síntomas de reflujo ácido fueron en gran medida independientes del estadio inicial de ERGE.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas no varían después de una administración única o repetida. En el intervalo de dosis de 10 a 80 mg, la farmacocinética plasmática de pantoprazol es lineal después de la administración intravenosa y oral.

5.2.1 Absorción

Pantoprazol se absorbe de forma completa y rápida después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta del comprimido es de aproximadamente un 77%. Tras aproximadamente 2,0 h – 2,5 h de la administración de una dosis oral única de 20 mg, las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas (C_{max}) fueron de entre 1-1,5 µg/ml y estos valores permanecen constantes tras la administración de dosis múltiples. La ingesta concomitante de alimentos no influyó en la biodisponibilidad (AUC o C_{max}), pero aumentó la variabilidad en el intervalo de tiempo (t_{lag}).

5.2.2 Distribución

El volumen de distribución es de unos 0,15 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es del 98% aproximadamente.

Metabolismo y excreción

El aclaramiento es de unos 0,1 l/h/kg, y la semivida ($t_{1/2}$) es de 1 h aproximadamente. En algunos pacientes se ha observado un retardo en la eliminación. Debido a la unión específica de pantoprazol a las bombas de protones de las células parietales, la vida media de eliminación no se relaciona con la duración del efecto (inhibición de la secreción ácida).

Pantoprazol se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. La principal ruta de eliminación de metabolitos de pantoprazol es mediante excreción renal (en torno a un 80%), el resto se excreta en las heces. El metabolito principal en la orina y el plasma es el desmetilpantoprazol que está conjugado con sulfato. La vida media del metabolito principal (aproximadamente 1,5 h) no es mucho más prolongada que la de pantoprazol.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

No se recomienda reducir la dosis cuando se administra pantoprazol a pacientes con deterioro de la función renal (incluso pacientes en diálisis, que eliminan sólo cantidades insignificantes de pantoprazol). Como ocurre en los sujetos sanos, la vida media de pantoprazol es corta. Aunque el metabolito principal tiene una vida media más prolongada (2-3 horas), la excreción sigue siendo rápida por lo que no se produce acumulación.

Insuficiencia Hepática

Tras la administración de pantoprazol a pacientes con deterioro hepático (clases Child-Pugh A, B y C) los valores de la vida media aumentaron hasta entre 3-7 horas, y los valores AUC aumentaron con un factor de 3-6, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó ligeramente con un factor de 1,3 comparado con sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

El ligero aumento en AUC y $C_{m\acute{a}x}$ en voluntarios de edad avanzada en comparación con sujetos más jóvenes no fue clínicamente relevante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis llevado a cabo durante 2 años en ratas se observaron neoplasias neuroendocrinas. Además, en un estudio 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 producida a consecuencia de la elevación masiva de los niveles plasmáticos de gastrina, que se presentan en la rata durante el tratamiento crónico con dosis elevadas.

En estudios de dos años de duración en roedores, se observó un aumento de tumores hepáticos en ratas (únicamente en un estudio con ratas) y ratones hembras y se interpretó que se debía a la alta tasa de metabolización hepática de pantoprazol.

En un estudio de 2 años de duración 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 la aparición de reacciones adversas sobre las glándulas tiroideas.

En estudios con animales (ratas), el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) observado para embriotoxicidad fue de 5 mg/kg. Las investigaciones realizadas no mostraron evidencia de deterioro de la fertilidad o de efectos teratogénicos. El paso de pantoprazol a través de placenta fue investigado en ratas, detectándose un incremento en casos de gestación avanzada. Como resultado, la concentración de pantoprazol en el feto se eleva poco tiempo antes del nacimiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Carbonato de sodio

Manitol

Carmelosa de sodio

Almidón glicolato sódico (de patata sin gluten)

Estearato de magnesio

Sílice coloidal

Recubrimiento:

Propilenglicol

Óxido de hierro amarillo (E-172)

Dióxido de titanio (E-171)

Hipromelosa

Trietilcitrate

Copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

NORMOGASTROL 20 mg Comprimidos gastroresistentes se presenta en cajas de cartón con 7 y 14 comprimidos, envasados en blisters aluminio/aluminio-poliamida-PVC, junto con el prospecto.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2015.