

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolpaza 20 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 20 mg (sub formă de pantoprazol sodic sesquihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

- sorbitol (E 420) 18 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Comprimate ovale, ușor biconvexe, de culoare galben-marونی deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Boală de reflux gastro-esofagian simptomatică.

Tratamentul pe termen lung și prevenirea recurenței esofagitei de reflux.

Adulți

Prevenirea ulcerelor gastro-duodenale induse de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene non-selective (AINS) la pacienții cu risc care necesită tratament continuu cu AINS (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Boală simptomatică de reflux gastro-esofagian

Doza orală recomandată este de un comprimat gastrorezistent Nolpaza 20 mg pe zi. În general, simptomele se ameliorează în 2-4 săptămâni. Dacă acest tratament nu este suficient, ameliorarea simptomelor va surveni în mod normal peste alte 4 săptămâni. După ce simptomele s-au atenuat, recurența simptomelor poate fi controlată utilizând o schemă de tratament la nevoie, cu administrare de 20 mg o dată pe zi, la nevoie. În cazul în care nu se poate menține un control satisfăcător al simptomelor prin tratamentul la nevoie, poate fi luată în considerare trecerea la tratament continuu.

Tratamentul pe termen lung și prevenirea recurenței esofagitei de reflux

Pentru tratamentul pe termen lung, se recomandă o doză de întreținere de un comprimat gastrorezistent Nolpaza 20 mg pe zi, cu creșterea dozei la 40 mg pantoprazol pe zi, în caz de recurență. Pentru această situație este disponibil Nolpaza 40 mg. După vindecarea recurenței, doza poate fi din nou redusă la 20 mg pantoprazol.

Adulți

Prevenirea ulcerelor gastro-duodenale induse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene non-selective (AINS) la pacienții cu risc care necesită tratament continuu cu AINS

Doza orală recomandată este de un comprimat gastrorezistent Nolpaza 20 mg pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală afectată.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta sub 12 ani

Nolpaza 20 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani, datorită datelor limitate la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite și trebuie înghițite întregi, cu apă, cu 1 oră înainte de masă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, derivate de benzimidazol, sorbitol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate regulat în timpul tratamentului cu pantoprazol, în special în cel pe termen lung. În caz de creștere al valorilor serice ale enzimelor hepatice, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu AINS

Utilizarea Nolpaza 20 mg ca tratament de prevenire al ulcerelor gastro-duodenale induse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene non-selective (AINS), trebuie limitată la pacienții care necesită tratament continuu cu AINS și prezintă un risc crescut de apariție al complicațiilor gastro-intestinale. Creșterea riscului trebuie evaluată în funcție de factorii individuali de risc, de exemplu vârsta înaintată (peste 65 de ani), antecedente de ulcer gastric sau duodenal sau hemoragie gastro-intestinală superioară.

Tumori maligne gastrice

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele unei tumori maligne gastrice și poate întârzia diagnosticarea. La apariția oricărui simptom alarmant (de exemplu pierdere semnificativă neintenționată în greutate, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) și când este suspectat sau prezent ulcerul gastric, trebuie exclus caracterul malign.

Dacă, sub tratament adecvat, simptomele persistă, trebuie luate în considerare investigații suplimentare.

Administrarea concomitentă cu inhibitori de protează HIV

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum ar fi atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității lor (vezi pct 4.5).

Influența asupra absorbției vitaminei B12

Pantoprazolul, similar tuturor medicamentelor care inhibă secreția acidă, poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină) datorită hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu depozite reduse în organism sau cu factori de risc pentru absorbția redusă de vitamină B12 în terapia pe termen lung sau dacă se observă apariția simptomelor clinice.

Tratamentul pe termen lung

În tratamentul pe termen lung, în special când se depășește o perioadă de tratament de un an, pacienții trebuie monitorizați regulat.

Infecții gastro-intestinale bacteriene

Tratamentul cu Nolpaza poate determina creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale, cum sunt cele determinate de *Salmonella* și *Campylobacter* și *C. difficile*.

Hipomagneziemie

La pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum este pantoprazolul, timp de cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, timp de 1 an, a fost rareori raportată apariția unei hipomagneziemii severe. În cazul hipomagneziemiei pot apărea simptome severe, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, însă acestea pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. Hipomagneziemia poate duce la hipocalcemie și/sau hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagneziemia (și hipocalcemia și/sau hipokaliemia asociate cu hipomagneziemia) s-a ameliorat după administrarea magneziului și întreruperea tratamentului cu IPP. La pacienții la care este necesar tratamentul prelungit cu IPP sau care iau IPP în asociere cu digoxină sau medicamente care determină hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), personalul medical trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor magneziului înainte de inițierea tratamentului cu IPP și, ulterior, periodic în timpul tratamentului.

Fracturi

Inhibitorii pompei de protoni, în special utilizați în doze mari și pentru o perioadă îndelungată (>1 an), pot crește ușor riscul fracturilor de șold, ale articulației radiocarpiene și a coloanei vertebrale, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul total de fractură cu 10–40%. O parte a acestei creșteri se poate datora altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească tratament conform ghidurilor curente de tratament și trebuie să primească cantități adecvate de vitamină D și calciu.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni (IPP) este asociată cu cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat subacut (LECS). Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse razelor solare, și sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze medicului, care trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Nolpaza. Apariția LECS după un tratament anterior cu un IPP, poate crește riscul apariției LECS și cu alți IPP.

Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Nolpaza trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatiche ale CgA și gastrinei nu revin la

valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

Nolpaza conține sorbitol și sodiu

Acest medicament conține sorbitol 18 mg per comprimat.

Trebuie să fie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent, care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză).

Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente cu farmacocinetică a absorbției dependentă de pH

Din cauza inhibării puternice și de durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbția altor medicamente, în cazul în care pH-ul gastric este un determinant important al biodisponibilității după administrarea pe cale orală, cum este cazul unor antifungice azole precum ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente precum erlotinibul.

Inhibitori de protează HIV

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum ar fi atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității lor (vezi pct 4.4).

În cazul în care combinarea de inhibitori de protează HIV cu un inhibitor al pompei de protoni este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu încărcarea virală). Nu trebuie depășită doza de 20 mg de pantoprazol pe zi. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de inhibitor de protează HIV.

Anticoagulante cumarinice (fenprocumon sau warfarină)

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau INR. Cu toate acestea, au existat raportări ale creșterii INR și a timpului de protrombină la pacienții tratați cu IPP și warfarină sau fenprocumonă concomitent. Creșteri ale INR și ale timpului de protrombină pot duce la sângerări anormale și chiar moarte. Pentru pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă poate fi necesară monitorizarea creșterii INR și a timpului de protrombină.

Metotrexat

Au fost raportate niveluri sanguine crescute de metotrexat la unii pacienți la care s-au utilizat concomitent doze mari de metotrexat (de exemplu 300 mg) și inhibitori de pompă de protoni. Prin urmare, în cazurile unde este utilizată o doză mare de metotrexat, spre exemplu cancer și psoriazis, poate fi necesar să fie luată în considerare o întrerupere temporară a tratamentului cu pantoprazol.

Alte studii privind interacțiunile

Pantoprazolul este metabolizat în mare parte la nivelul ficatului, prin intermediul sistemului enzimatic citocrom P450. Principala cale de metabolizare este demetilarea de către CYP2C19, iar printre celelalte căi de metabolizare se numără oxidarea de către CYP3A4.

Studiile privind interacțiunile cu medicamente metabolizate pe aceleași căi, precum carbamazepina, diazepamul, glibenclamida, nifedipinul și contraceptivele orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol nu au indicat interacțiuni clinice semnificative.

O interacțiune a pantoprazolului cu alte medicamente sau combinații, care sunt metabolizate folosind același sistem enzimatic, nu poate fi exclusă.

Rezultatele unor studii de interacțiune au demonstrat că pantoprazolul nu afectează metabolizarea substanțelor active metabolizate prin intermediul CYP1A2 (cum sunt cafeina, teofilina), CYP2C9 (cum sunt piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), CYP2D6 (cum este metoprololul), CYP2E1 (cum este alcoolul etilic) și nici nu interferează cu absorbția digoxinei, prin intermediul p-glicoproteinei.

De asemenea, nu au existat interacțiuni la administrarea concomitentă de antiacide.

Au fost efectuate studii de interacțiune cu administrare concomitentă de pantoprazol și antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic.

Medicamentele care inhibă sau induc CYP2C19

Inhibitorii CYP2C19, cum ar fi fluvoxamina ar putea crește expunerea sistemică a pantoprazolului. O reducere a dozei poate fi luată în considerare la pacienții tratați pe termen lung cu doze mari de pantoprazol, sau la cei cu insuficiență hepatică.

Inductorii de enzime care afectează CYP2C19 și CYP3A4, cum ar fi rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatice ale IPP, care sunt metabolizate prin intermediul acestor sisteme enzimatic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O cantitate moderată de informații privind femeile gravide (între 300-1000 de sarcini urmărite) au indicat lipsa efectelor teratogene sau a toxicității fetoneonatale pentru pantoprazol. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de pantoprazol în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat excreția de pantoprazol în laptele matern. Nu există informații suficiente privind excreția de pantoprazol în laptele uman, dar a fost raportată excreția sa în laptele uman. Un risc pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Prin urmare, o decizie de a se întrerupe alăptarea sau de a se întrerupe/opri tratamentul cu pantoprazol ar trebui să ia în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pantoprazol pentru mamă.

Fertilitatea

În urma studiilor efectuate la animale nu s-a obținut niciun indiciu de afectare a fertilității consecutiv administrării de pantoprazol (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pantoprazol nu influențează sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pot apărea reacții adverse, cum sunt amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). În acest caz, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

La aproximativ 5 % dintre pacienți pot fi așteptate reacții adverse (RA).

Tabelul de mai jos cuprinde reacțiile adverse raportate la pantoprazol, clasificate în funcție de frecvență:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$),
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacțiile adverse raportate în perioada de după punerea pe piață a medicamentului nu pot fi clasificate în funcție de frecvență, astfel încât sunt încadrate la categoria “Cu frecvență necunoscută”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel.

Tabel 1. Reacțiile adverse la pantoprazol în studiile clinice și perioada de după punerea pe piață a medicamentului

Frecvență	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Aparate, sisteme și organe					
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie, leucopenie, pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemie și creșterea concentrațiilor serice ale lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări ale greutateii corporale		Hiponatremie Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4), Hipocalcemie ¹ Hipokaliemie ¹
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Depresie (și toate simptomele de agravare asociate)	Dezorientare (și toate simptomele de agravare asociate)	Halucinații, confuzie (în special la pacienții cu risc, precum și agravarea simptomelor în cazul preexistenței acestora)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli	Tulburări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări vizuale / vedere încețoșată		
Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree, greață / vărsături, distensie abdominală și flatulență, constipație, xerostomie, durere și disconfort abdominal			Colită microscopică

Tulburări hepatobiliare		Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (transaminaze, γ -GT)	Creșterea bilirubinemiei		Leziune hepatocelulară, icter, insuficiență hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem cutanat tranzitor / exantem / erupție cutanată, prurit	Urticarie, edem angioneurotic		Sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, eritem polimorf, fotosensibilitate, lupus eritematos cutanat subcut (vezi pct. 4.4); reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, de articulație radiocarpiană sau coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	Artralgie, mialgie		Spasm muscular ²
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită interstițială (cu evoluție posibilă spre insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, fatigabilitate și indispoziție	Creșterea temperaturii corporale, edeme periferice		

¹Hipocalcemia și/sau hipokaliemia pot fi legate de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)

²Spasm muscular consecutiv tulburărilor electrolitice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu sunt cunoscute simptomele supradozajului la om. Expunerea sistemică la doze de până la 240 mg intravenos în decurs de 2 minute a fost bine tolerată.

Tratament

Deoarece pantoprazol se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticе, nu este ușor dializabil.

În caz de supradozaj cu semne clinice de intoxicare, în afară de tratamentul de suport și simptomatic, nu se poate recomanda un tratament specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de pompă de protoni.

Codul ATC:A02BC02

Mecanism de acțiune

Pantoprazol este un benzimidazol substituit care inhibă secreția acidului clorhidric la nivelul stomacului prin blocarea specifică a pompelor de protoni din celulele parietale.

Pantoprazol este convertit la forma sa activă, în mediul acid al canaliculilor celulelor parietale, unde inhibă enzima ATP-aza H^+/K^+ , adică faza finală de producere a acidului clorhidric în stomac. Inhibarea este dependentă de doză și afectează atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă stimulată. La majoritatea pacienților, simptomele dispar după 2 săptămâni. Similar altor inhibitori de pompă de protoni și inhibitori ai receptorilor H_2 , tratamentul cu pantoprazol determină o reducere a acidității la nivelul stomacului și astfel o creștere a gastrinемiei, proporțională cu reducerea acidității. Creșterea gastrinемiei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de nivelul receptorilor celulari, substanța poate afecta secreția de acid clorhidric, independent de stimularea cu alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este identic, indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

Valorile gastrinемiei în condiții de repaus alimentar cresc în timpul tratamentului cu pantoprazol. În majoritatea cazurilor de tratament pe termen scurt, acestea nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În majoritatea cazurilor de tratament pe termen lung, valorile gastrinемiei se dublează. Cu toate acestea, o creștere excesivă apare numai în cazuri izolate. Prin urmare, se observă o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL) în stomac, într-un număr mic de cazuri cu tratament pe termen lung (hiperplazie simplă până la adenomatoidă). Cu toate acestea, conform studiilor efectuate până în prezent, formarea leziunilor precanceroase (hiperplazie atipică) sau a tumorilor carcinoide descoperite în experimentele la animale (vezi pct. 5.3) nu au fost observate la om.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretoarii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmaticе ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmaticе ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

Nu se poate exclude complet influența unui tratament pe termen lung cu pantoprazol mai mare de un an, în ceea ce privește parametrii funcției tiroidiene, conform rezultatelor din studiile la animale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pantoprazolul se absoarbe rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 1 – 1,5 μg/ml se ating în medie la 2,0 – 2,5 ore după administrare și aceste valori rămân constante după administrări repetate. Farmacocinetica nu variază după administrare unică sau repetată. La un interval de dozaj cuprins între 10 și 80 mg, farmacocinetica plasmatică a pantoprazolului este liniară, atât după administrarea orală cât și după cea intravenoasă.

S-a constatat că biodisponibilitatea absolută a comprimatului este de aproximativ 77%. Aportul concomitent de alimente nu a avut nicio influență asupra ASC, concentrației plasmatice maxime și, prin urmare, asupra biodisponibilității. Prin aportul concomitent de alimente nu va crește decât variabilitatea timpului de instalare al acțiunii.

Distribuție

Pantoprazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 98 %. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,15 l/kg.

Metabolizare

Substanța este aproape exclusiv metabolizată la nivel hepatic. Principala cale metabolică este demetilarea mediată de CYP2C19 și, ulterior, conjugarea cu sulfat; alte căi metabolice incluzând oxidarea de către CYP3A4.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 oră, iar clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/oră/kg. Au existat câteva cazuri de subiecți la care eliminarea a fost întârziată. Datorită legării specifice a pantoprazolului de pompele de protoni ale celulei parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este corelat cu o durată de acțiune mai lungă (inhibare a secreției acide).

Eliminarea renală reprezintă principala cale de excreție (aproximativ 80%) pentru metaboliții pantoprazolului, restul eliminându-se prin materiile fecale. Principalul metabolit plasmatic și urinar este demetilpantoprazolul, care este sulfoconjugat. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este cu mult mai mare decât cel al pantoprazolului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară reducerea dozei când pantoprazolul se administrează la pacienții cu funcție renală afectată (inclusiv dializați). Similar subiecților sănătoși, pantoprazolul are un timp de înjumătățire plasmatică scurt. Doar mici cantități de pantoprazol sunt dializate. Deși metabolitul principal are un timp de înjumătățire plasmatică moderat întârziat (2-3 ore), excreția este la fel de rapidă și, astfel, nu apare acumulare.

Insuficiență hepatică

Deși la pacienții cu ciroză hepatică (clasele A și B conform clasificării Child) valorile timpului de înjumătățire plasmatică au crescut cu 3 până la 6 ore și valorile ASC au crescut cu un coeficient de 3-5, concentrația plasmatică maximă crescând numai ușor cu 1,3, comparativ cu subiecții sănătoși.

Vârstnici

De asemenea, nu este relevantă clinic nici creșterea ușoară a valorilor ASC și C_{max} la voluntarii vârstnici, comparativ cu voluntarii mai tineri.

Persoane cu metabolism redus

Aproximativ 3 % din populația Europei nu prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională, de aceea aceste persoane sunt numite “metabolizatori cu activitate enzimatică lentă”. La aceștia, metabolizarea pantoprazolului este în principal catalizată, probabil, de CYP3A4. După administrarea unei doze unice de 40 mg pantoprazol, valorile medii ale ASC (aria de sub curba concentrației, în funcție de timp) au fost de aproximativ 6 ori mai mari la metabolizatorii lenți, decât la subiecții cu o enzimă CYP2C19

funcțională (metabolizatori cu activitate enzimatică extensivă). Concentrațiile maxime medii au fost mai mari cu aproximativ 60 %. Aceste date nu prezintă importanță asupra dozelor și administrării pantoprazolului.

Copii și adolescenți

În urma administrării orale a unei doze unice de 20 sau 40 mg de pantoprazol la copiii cu vârsta între 5 și 16 ani, valorile ASC și C_{max} s-au încadrat în valorile corespunzătoare adulților. În urma administrării intravenoase a unei doze unice de 0,8 sau 1,6 mg/kg pantoprazol la copiii cu vârsta între 2 și 16 ani, nu a existat nicio asociere semnificativă între clearance-ul pantoprazolului și vârstă sau greutate. ASC și volumul de distribuție au fost în conformitate cu datele de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani la șobolani, s-au descoperit neoplasme neuroendocrine. În plus, în cadrul unui studiu s-au descoperit papiloame cu celule scuamoase în partea anterioară a stomacului șobolanilor. Mecanismul care duce la formarea de tumori carcinoide gastrice după administrarea benzimidazolilor substituiți a fost atent investigat și a dus la concluzia că este o reacție secundară la creșterea masivă a gastrinemiei, care are loc la șobolan după tratamentul cu doze mari, pe termen lung. În studiile cu durata de doi ani la rozătoare, s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani și la femelele de șoarece și au fost interpretate ca fiind datorate metabolizării hepatice intense a pantoprazolului.

La un grup de șobolani cărora li s-a administrat cea mai mare doză (200 mg/kg) într-un studiu cu durata de doi ani, s-a observat o creștere ușoară a modificărilor neoplazice la nivelul tiroidei. Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol asupra degradării tiroxinei în ficatul șobolanilor. Nu se așteaptă reacții adverse tiroidiene la om, deoarece doza terapeutică este mică.

Într-un studiu de reproducere peri-postnatal la șobolan, conceput pentru a evalua dezvoltarea osoasă, au fost observate semne de toxicitate a descendenților (mortalitate, greutate corporală medie mai mică, creștere medie mai mică a greutății corporale și creștere osoasă redusă) la expuneri (C_{max}) de aproximativ 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om. Până la sfârșitul fazei de recuperare, parametrii osoși au fost similari între grupuri și greutățile corporale au avut, de asemenea, o tendință spre reversibilitate după o perioadă de recuperare fără medicamente. Creșterea mortalității a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de înțărare (până la vârsta de 21 de zile), care se estimează a corespunde sugarilor cu vârsta de până la 2 ani. Relevanța acestei descoperiri pentru populația pediatrică este neclară. Un studiu anterior peri-postnatal la șobolani la doze ceva mai mici nu a găsit efecte adverse la 3 mg/kg în comparație cu o doză mică, de 5 mg/kg, utilizată în acest studiu.

Investigațiile nu au prezentat dovezi de afectare a fertilității sau efecte teratogene.

Traversarea placentei a fost studiată la șobolan și s-a descoperit că aceasta crește odată cu vârsta gestației. Ca urmare, concentrația de pantoprazol este ușor crescută la nivel fetal, înainte de parturiție.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol

Crospovidonă (tip A, tip B)

Carbonat de sodiu

Sorbitol (E420)
Stearat de calciu

Film

Hipromeloză
Povidonă (K25)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Propilenglicol
Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1 : 1), dispersie 30%
Laurilsulfat de sodiu
Polisorbat 80
Talc
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Flacon din PEÎD:

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blișter: A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon din PEÎD: Flaconul trebuie păstrat bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în bliștère din OPA-Al-PVC/Al.

Dimensiunea ambalajelor: 7 (7x1), 14 (7x2, 14x1), 15 (15x1), 28 (7x4, 14x2), 30 (10x3, 15x2), 56 (7x8, 14x4), 60 (15x4, 10x6), 84 (14x6), 100 (10x10), 100x1 (10x10), 112 (8x14), și 140 (10x14) comprimate gastrorezistente.

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate, cu capac alb din polipropilenă prevăzut cu desicant din silicagel.

Dimensiunea ambalajului: 250 comprimate gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
Slovenia.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10738/2018/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: decembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>