

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol Krka 40 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 40 mg (sub formă de pantoprazol sodic sesquihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

- sorbitol 36 mg/comprimat
- sodiu: Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Comprimate ovale, ușor biconvexe, de culoare maro-gălbui deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pantoprazol Krka este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste pentru:

- Esofagită de reflux.

Pantoprazol Krka este indicat la adulți pentru:

- Eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în asociere cu tratament antibiotic adecvat la pacienții cu ulcere asociate *H. pylori*.
- Ulcer gastric și duodenal.
- Sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Esofagită de reflux

Un comprimat gastrorezistent Pantoprazol Krka 40 mg pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (crescută la 2 comprimate gastrorezistente Pantoprazol Krka 40 mg pe zi), în special atunci când nu există răspuns la alt tratament. De obicei, este necesară o perioadă de tratament de 4 săptămâni pentru vindecarea esofagitei de reflux. Dacă această perioadă nu este suficientă, vindecarea

va fi obținută după încă 4 săptămâni de tratament.

Adulți

Eradicarea *H. pylori* în asociere cu două antibiotice adecvate

La pacienții pozitivi pentru *H. pylori* și cu ulcere gastrice și duodenale, trebuie efectuată eradicarea bacteriei printr-o terapie asociată. Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale referitoare la rezistența bacteriană și utilizarea adecvată și prescrierea antibioticelor. În funcție de rezistența bacteriană, pot fi recomandate următoarele scheme de tratament pentru eradicarea *H. pylori*:

- a) Pantoprazol Krka, un comprimat de două ori pe zi
+ amoxicilină 1 000 mg de două ori pe zi
+ claritromicină 500 mg de două ori pe zi.
- b) Pantoprazol Krka, un comprimat de două ori pe zi
+ metronidazol 400 - 500 mg de două ori pe zi (sau tinidazol 500 mg)
+ claritromicină 250 - 500 mg de două ori pe zi
- c) Pantoprazol Krka, un comprimat de două ori pe zi
+ amoxicilină 1 000 mg de două ori pe zi
+ metronidazol 400 - 500 mg de două ori pe zi (sau tinidazol 500 mg)

În cadrul terapiei asociate de eradicare a infecției cu *H. pylori*, cel de-al doilea comprimat de Pantoprazol Krka trebuie luat cu 1 oră înainte de mesele de seară. În general, durata terapiei asociate este de 7 zile, însă poate fi crescută pentru încă 7 zile, pentru o durată totală de până la 2 săptămâni. Dacă pentru vindecarea ulcerelor este indicată continuarea tratamentului cu pantoprazol, trebuie avute în vedere dozele recomandate în tratamentul ulcerelor duodenale și gastrice.

Dacă nu se poate aplica terapia asociată, de exemplu în cazul unui pacient *H. pylori* negativ, pentru monoterapia cu Pantoprazol Krka se recomandă următoarele doze:

Tratamentul ulcerului gastric

Un comprimat de Pantoprazol Krka pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (până la 2 comprimate Pantoprazol Krka pe zi) în special dacă afecțiunea nu a răspuns la alt tratament. Pentru vindecarea ulcerelor gastrice este de obicei necesară o perioadă de 4 săptămâni. Dacă această perioadă nu este suficientă, vindecarea va fi obținută după încă 4 săptămâni de tratament.

Tratamentul ulcerului duodenal

Un comprimat de Pantoprazol Krka pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (până la 2 comprimate Pantoprazol Krka pe zi) în special dacă afecțiunea nu a răspuns la alt tratament. Pentru vindecarea ulcerului duodenal este de obicei necesară o perioadă de 2 săptămâni de tratament. Dacă această perioadă nu este suficientă, vindecarea va fi obținută după încă 2 săptămâni de tratament.

Sindromul Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice

Pentru controlul pe termen lung al sindromului Zollinger-Ellison și altor afecțiuni hipersecretorii patologice, pacienții trebuie să inițieze tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg (2 comprimate de Pantoprazol Krka 40 mg). Ulterior, doza poate fi crescută sau scăzută, în funcție de determinările secreției acide gastrice. Dozele de peste 80 mg pe zi trebuie divizate în două prize pe zi. Creșterea temporară a dozei peste 160 mg pantoprazol pe zi este posibilă, dar nu trebuie menținută o perioadă mai mare decât cea necesară pentru controlul adecvat al secreției acide. Durata tratamentului în sindromul Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice nu este limitată în timp și trebuie adaptată în funcție de necesitățile clinice.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol. Pantoprazol Krka nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu insuficiență hepatică moderată spre severă deoarece până în prezent nu sunt disponibile date cu privire la siguranța și eficacitatea utilizării Pantoprazol Krka în tratamentele combinate la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală afectată. Pantoprazol Krka nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu insuficiență renală deoarece până în prezent nu sunt disponibile date cu privire la siguranța și eficacitatea utilizării Pantoprazol Krka în tratamentele combinate la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta sub 12 ani

Pantoprazol Krka 40 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani, datorită datelor limitate la această grupă de vârstă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală

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).

Tratamentul cu combinația în doză fixă

În cazul combinației cu doză fixă, trebuie respectate rezumatele caracteristicilor produselor respective.

Malignitate gastrică

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele unei malignități gastrice și poate întârzia punerea diagnosticului.

La apariția oricărui simptom alarmant (de exemplu, pierdere semnificativă, neintenționată de greutate corporală, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) și când este suspectat sau prezent ulcerul gastric, trebuie exclus caracterul malign.

Dacă simptomele persistă în ciuda unui tratament adecvat trebuie efectuate investigații suplimentare.

Administrare concomitentă cu inhibitori de protează anti-HIV

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează utilizați în tratamentul HIV cum este atazanavirul, pentru care absorbția este dependentă de pH-ul acid intragastric, conduce la o scădere semnificativă a biodisponibilității (vezi pct. 4.5).

Influența asupra absorbției vitaminei B12

Pantoprazolul, la fel ca toate celelalte medicamente antiacide, poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu deficit de vitamina B12 sau la cei care prezintă factori de risc privind malabsorbția vitaminei B12, în terapia de lungă durată, sau în cazul în care sunt observate simptomele clinice

respective.

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 gastrointestinale cauzate de bacterii

Tratamentul cu Pantoprazol Krka poate determina creșterea ușoară a riscului de infecții gastrointestinale, cum sunt cele determinate de *Salmonella*, *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 radiocarpene 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 Pantoprazol Krka. 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 plasmaticice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Pantoprazol Krka trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmaticice 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.

Pantoprazol Krka conține sorbitol și sodiu

Acest medicament conține sorbitol 36 mg per comprimat.

Trebuie 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 cu 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 farmacocinetica absorbției dependente de pH

Din cauza inhibării puternice și de durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbția altor medicamente a căror biodisponibilitate la administrarea orală este dependentă de pH-ul gastric, cum este cazul unor antifungice azolice cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente cum este erlotinibul.

Inhibitori de protează anti-HIV

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează anti-HIV cum este atazanavirul a căror biodisponibilitate este dependentă de pH-ul intragastric nu este recomandată din cauza reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.4).

Dacă administrarea concomitentă de inhibitori de protează anti-HIV cu inhibitori de pompă de protoni este considerată absolut necesară, este recomandată o monitorizare strictă (de exemplu nivelul viral). Nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol. Doza de inhibitori de protează anti-HIV poate necesita ajustări.

Anticoagulante cumarinice (fenprocumonă sau warfarină)

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau valoarea INR. Totuși, au fost raportate cazuri de creștere a valorii INR și timpului de protrombină la pacienții care au primit IPP concomitent cu warfarină sau fenprocumonă. Creșterea valorii INR și a timpului de protrombină poate conduce la sângerări anormale și chiar la deces. Este posibil să fie nevoie ca pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă să fie monitorizați în ceea ce privește creșterea valorii INR și a timpului de protrombină.

Metotrexat

S-a observat că utilizarea concomitentă de doze mari de metotrexat (de exemplu, 300 mg) și inhibitori ai pompei de protoni crește concentrațiile plasmatice ale metotrexatului la unii pacienți. De aceea, atunci când este nevoie de doze mari de metotrexat, de exemplu în neoplasm și psoriazis, se poate lua în considerare întreruperea temporară a pantoprazolului.

Alte studii de interacțiune

Pantoprazolul este metabolizat extensiv la nivel hepatic prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450. Calea metabolică principală este demetilarea prin intermediul CYP2C19, iar alte căi metabolice includ oxidarea, prin intermediul CYP3A4.

Studiile de interacțiune cu medicamente metabolizate prin aceeași cale, cum sunt carbamazepină, diazepam, glibenclamidă, nifedipină și un contraceptiv oral care conține levonorgestrel și etinilestradiol, nu au arătat prezența unor interacțiuni semnificative clinic.

Totuși, nu poate fi exclusă o interacțiune a pantoprazolului cu alte substanțe care sunt metabolizate de același sistem enzimatic.

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.

Medicamente care inhibă sau induc CYP2C19

Inhibitori ai CYP2C19 cum sunt fluvoxamina pot crește expunerea sistemică la pantoprazol. La

pacienții care primesc tratament de lungă durată cu doze mari de pantoprazol, sau la cei cu insuficiență hepatică poate fi luată în considerare o reducere a dozei.

Inductorii enzimatici care afectează CYP2C19 și CYP3A4 cum sunt rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot scădea concentrația plasmatică a IPP care sunt metabolizați prin intermediul acestui sistem enzimatic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date moderate privind utilizarea pantoprazolului la femeile gravide (între 300-1 000 rezultate la gravide) care nu indică o toxicitate fetoneonatală în ceea ce privește apariția de malformații.

Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție este de preferat evitarea utilizării Pantoprazol Krka în timpul sarcinii.

Alăptare

Studiile la animale au arătat că pantoprazolul este excretat în lapte. Nu există informații suficiente în ceea ce privește trecerea pantoprazolului în laptele matern la om, dar a fost raportată și excreția în laptele matern uman. Nu poate fi exclus riscul asupra nou născutului/sugarului. Ca urmare, decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau a continua/întrerupe tratamentul cu Pantoprazol Krka trebuie luată evaluând beneficiul alăptării pentru copil sau cel al tratamentului pentru mamă cu Pantoprazol Krka.

Fertilitatea

În urma studiilor efectuate la animale nu a existat nicio evidență a afectării fertilității după administrarea de pantoprazol (vezi pct. 5.3).

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

Pantoprazolul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$),
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$),
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$),
- 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

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

Frecvență Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic			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 de enzime 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, angioedem		Sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, eritem polimorf, fotosensibilitate, lupus eritematos cutanat subacut (vezi

					pct. 4.4), reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
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 tubulo-interstițială (NTI) (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.

Efecte farmacodinamice

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 plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice 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 40 mg. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 2 – 3 $\mu\text{g/ml}$ se ating în medie la aproximativ 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 metabolizată aproape exclusiv la nivel hepatic. Calea principală de metabolizare este

demetilarea mediată de CYP2C19 și, ulterior, conjugarea cu sulfat, alte căi metabolice incluzând oxidarea mediată de 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 metabolizii 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 subiecți

Insuficiență renală

Nu este necesară reducerea dozei când pantoprazolul se administrează la pacienții cu disfuncție renală (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 7 până la 9 ore și valorile ASC au crescut cu un coeficient de 5-7, concentrația plasmatică maximă crescând numai ușor cu 1,5, 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.

Metabolizatori lenti

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 cu activitate enzimatică lentă, 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 non-clinice 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 durată 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 substituți 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 greutatei 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 o dată 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 (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Propilenglicol

Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil

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

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

Flacon din PEÎD: A se păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Dimensiunea ambalajelor: 7(7x1), 10(10x1), 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 din PEÎD, cu desicant silicagel integrat în capacul din PP cu inel de siguranță a 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

10866/2018/01-19

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoirii a autorizației: Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023