

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol Terapia 40 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 40 mg (echivalent cu pantoprazol sodic sesquihidrat 45,113 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Comprimate gastrorezistente ovale, biconvexe, de culoare galbenă și plane pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

– Esofagită de reflux.

Adulți

– Eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în combinație cu tratament antibiotic adecvat la pacienți cu ulcere asociate cu *H. pylori*.

– Ulcer gastric și duodenal.

– Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Esofagită de reflux

Un comprimat de Pantoprazol Terapia pe zi. În unele cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate de Pantoprazol Terapia zilnic) în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru tratarea esofagitei de reflux de obicei este necesară o perioadă de 4 săptămâni. Dacă aceasta nu este suficientă, vindecarea are loc de obicei în termen de alte 4 săptămâni.

Adulți

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

La pacienții cu ulcer gastric și duodenal, care prezintă *H. pylori*, eradicarea microbului se poate realiza cu ajutorul unei terapii combinate. Trebuie luate în considerație ghidurile locale oficiale (de exemplu recomandările naționale) privitor la rezistența bacteriană și la utilizarea și prescripția adecvată a antibioticelor. În funcție de nivelul de rezistență, pentru eradicarea infecțiilor cu *H. pylori* pot fi recomandate următoarele combinații:

- a) câte un comprimat de Pantoprazol Terapie de două ori pe zi
+ 1000 mg amoxicilină de două ori pe zi
+ 500 mg claritromicină de două ori pe zi
- b) câte un comprimat de Pantoprazol Terapie de două ori pe zi
+ 400 - 500 mg metronidazol (sau 500 mg tinidazol), de două ori pe zi
+ 250 - 500 mg claritromicină, de două ori pe zi
- c) câte un comprimat de Pantoprazol Terapie de două ori pe zi
+ 1000 mg amoxicilină, de două ori pe zi
+ 400 - 500 mg metronidazol (sau 500 mg tinidazol), de două ori pe zi

În terapia combinată pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*, cel de-al doilea comprimat de Pantoprazol Terapie trebuie administrat cu o oră înainte de masa de seară. Terapia combinată se aplică în general timp de 7 zile și poate fi prelungită timp de alte 7 zile, până la o durată totală de maxim două săptămâni. Dacă, pentru a asigura vindecarea ulcerelor, se indică prelungirea tratamentului cu pantoprazol, trebuie consultate recomandările privind dozele pentru ulcerale duodenale și gastrice.

Dacă terapia combinată nu reprezintă o opțiune, de exemplu dacă pacientul nu prezintă infecție cu *H. pylori*, pentru monoterapia cu Pantoprazol Terapie se aplică următoarele indicații:

Tratamentul ulcerului gastric

Un comprimat de Pantoprazol Terapie pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate de Pantoprazol Terapie pe zi) în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru tratarea ulcerului gastric de obicei este necesară o perioadă de 4 săptămâni. Dacă aceasta nu este suficientă, vindecarea are loc de obicei în termen de alte 4 săptămâni.

Tratamentul ulcerului duodenal

Un comprimat de Pantoprazol Terapie pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate de Pantoprazol Terapie pe zi) în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru tratarea ulcerului duodenal de obicei este necesară o perioadă de 2 săptămâni. Dacă aceasta nu este suficientă, vindecarea are loc de obicei în termen de alte 2 săptămâni.

Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice

Pentru tratarea pe termen lung a sindromului Zollinger-Ellison și a altor stări hipersecretorii patologice, pacienții trebuie să-și înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg (2 comprimate Pantoprazol Terapie 40 mg). Ulterior, titrarea dozei poate fi efectuată prin creșterea sau reducerea acesteia, în funcție de necesități, utilizându-se ca reper măsurătorile secrețiilor de acid gastric. În cazul dozelor zilnice de peste 80 mg, acestea trebuie împărțite și administrate în două tranșe în fiecare zi. Este posibilă o creștere temporară a dozei la peste 160 mg de pantoprazol, dar aceasta nu trebuie aplicată pe perioade mai lungi decât este necesar pentru controlul corespunzător al acidității. Durata tratamentului în cazul sindromului Zollinger-Ellison și al altor stări hipersecretorii patologice nu este limitată și trebuie adaptată în funcție de necesitățile clinice.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică gravă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol (un comprimat de 20 mg pantoprazol). Pantoprazol Terapia nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu disfuncție hepatică moderată spre severă, pentru că nu există date curente de eficacitate și siguranță despre Pantoprazol Terapia în tratamentul combinat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei. Pantoprazol Terapia nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu insuficiență renală, pentru că nu există date curente de eficacitate și siguranță despre Pantoprazol Terapia în tratamentul combinat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Pantoprazol Terapia nu este recomandat pentru utilizarea la copii sub vârsta de 12 ani, datorită datelor limitate privind siguranța și eficacitatea pentru 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 o oră înainte de masă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, substituenți cu benzimidazol sau la oricare dintre ceilalți excipienți enumerați la pct 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă enzimele hepatice trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu pantoprazol, în special în cazul utilizării pe termen lung. În cazul în care nivelul de enzime hepatice crește, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct.4.2).

Tratamentul combinat

În cazul tratamentului combinat trebuie studiat rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente.

Tumori maligne gastrice

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele tumorilor maligne gastrice și poate întârzia diagnosticul. 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 simptomele persistă în ciuda unui tratament adecvat trebuie efectuate investigații suplimentare.

Administrarea concomitentă cu inhibitori de protează HIV

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV, a căror absorbție este dependentă de pH-ul intragastric acid, cum este atazanavir, din cauza reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.5).

Influența asupra absorbției vitaminei B12

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice care cer tratament pe termen lung, 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.

Tratament pe termen lung

În tratamentul pe termen lung, în special atunci când perioada de tratament depășește 1 an, pacienții trebuie ținuți sub supraveghere periodică.

Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii

Tratamentul cu Pantoprazol Terapie poate conduce la un risc ușor sporit de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

Hipomagneziemie

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu IPP cum este pantoprazolul timp de cel puțin trei luni, și, în cele mai multe cazuri timp de un an. Pot să apară manifestări grave de hipomagneziemie, cum ar fi oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot începe insidios și pot să fie trecute cu vederea. La majoritatea pacienților afectați, hipomagneziemia s-a îmbunătățit după administrarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea concentrațiilor plasmatiche de magneziu înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului cu IPP la pacienții pentru care se recomandă tratament prelungit sau care au tratament cu IPP și cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagneziemie (de exemplu diuretice).

Fracturi

Inhibitorii pompei de protoni, utilizați în special în doze mari și pe perioade lungi (> 1 an), pot crește modest riscul de fractură de șold, de încheietura mâinii și de fractură a coloanei vertebrale, mai ales la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul global de fracturi cu 10 - 40%. O parte din această creștere se poate datora altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Pantoprazol Terapie. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni.

Interferența cu teste de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Pantoprazol Terapie 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.

Conține propilenglicol (E 1520) 2,728 mg per comprimat.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele cu farmacocinetica de absorbție 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 disponibilității orale, cum este cazul unor antifungice azole precum ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și al altor medicamente precum erlotinibul.

Inhibitori de protează HIV

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol și de inhibitori de protează HIV, a căror absorbție este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum este atazanavir, din cauza reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.4).

Dacă combinația de inhibitori de protează HIV cu un inhibitor de pompă de protoni este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu, încărcarea virală). Nu trebuie depășită doza de pantoprazol de 20 mg pe zi. Doza de inhibitori de protează HIV poate fi necesar să fie ajustată.

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 rapoarte de creștere a INR și a timpului protrombinei la pacienții care au tratament concomitent cu IPP și warfarină sau fenprocumonă. Creșterea INR și a timpului de protrombină poate duce la sângerări anormale și chiar la deces. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă trebuie să fie monitorizați privind creșterea INR și a timpului de protrombină.

Metotrexat

Utilizarea concomitentă a metotrexatului în doze mari (de exemplu 300 mg) și a inhibitorilor de pompă de protoni a dus la creșterea nivelului de metotrexat la anumiți pacienți. De aceea trebuie să se ia în considerare o întrerupere temporară a utilizării de pantoprazol în schemele de tratament în care sunt utilizate doze mari de metotrexat, de exemplu cancer și psoriazis.

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, nifedipina și contraceptivele orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol nu au indicat interacțiuni clinice semnificative.

O interacțiune a pantoprazolului cu alte medicamente sau compuși, care sunt metabolizați utilizând același sistem de enzime, nu poate fi exclusă.

Rezultatele unei serii de studii privind interacțiunile au demonstrat că pantoprazolul nu afectează metabolizarea substanțelor active metabolizate de CYP1A2 (precum cafeina, teofilina), CYP2C9 (precum piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), CYP2D6 (precum metoprololul), CYP2E1 (precum etanolul) sau nu interferează cu absorbția digoxinei asociată cu p-glicoproteina.

Nu au fost semnalate niciun fel de interacțiuni cu antiacidele administrate concomitent.

Au fost, de asemenea, realizate studii privind interacțiunile la administrarea concomitentă a pantoprazolului cu anumite antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu au fost observate niciun fel de interacțiuni clinic relevante.

Medicamentele care inhibă sau induc CYP2C19:

Inhibitori ai CYP2C19, cum este fluvoxamina ar putea crește expunerea sistemică de pantoprazol. Reducerea dozei poate fi luată în considerare pentru pacienții tratați pe termen lung cu doze mari de pantoprazol, sau cei cu insuficiență hepatică.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O cantitate moderată de date privind femeile gravide (între 300-1000 sarcinii rezultate) nu indică malformații sau toxicitate fetoneonatală la pantoprazol.

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

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de Pantoprazol Terapie în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile efectuate 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 în laptele matern uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. De aceea o decizie cu privire la continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea terapiei cu Pantoprazol Terapie trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei cu Pantoprazol Terapie pentru mamă.

Fertilitate

Nu a existat nici o dovada de afectare a fertilității în urma administrării de pantoprazol în studiile pe animale (vezi pct 5.3).

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

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

Pot apărea reacții adverse la medicament precum senzația de amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă pacientul prezintă aceste simptome, acesta trebuie să întrerupă activitățile care presupun conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 5 % dintre pacienți pot manifesta reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM sunt diareea și cefaleea, ambele apărând la aproximativ 1 % dintre pacienți.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate la utilizarea de pantoprazol, acestea sunt prezentate în următoarea ordine a frecvenței:

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 se poate efectua o estimare pe baza informațiilor disponibile).

Pentru toate reacțiile adverse raportate în experiența ulterioară punerii pe piață, nu este posibilă aplicarea unui criteriu de frecvență și astfel, acestea sunt menționate ca având o frecvență „necunoscută”.

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

gravitații.

Tabelul 1. Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu pantoprazol și în experiența ulterioară punerii pe piață.

Frecvență	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscute
Clasă de sisteme de organe					
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie; Leucopenie, Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemii și creșteri ale nivelului de lipide (trigliceride, colesterol); modificări de greutate corporală		Hiponatremie; Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); Hipocalcemie în asociere cu hipomagneziemie; Hipokaliemie
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 predispuși, precum și agravarea acestor simptome în cazul preexistenței lor)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; Amețeală	Disgeuzie		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere /vedere încețoșată		
Tulburări gastrointestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; greață / vărsături; Distensie abdominală și balonare; Constipație; Xerostomie; Durere și disconfort în			Colită microscopică

		zona abdominală			
Tulburări hepatobiliare		Nivel ridicat de enzime hepatice (transaminaze, γ -GT)	Nivel ridicat de bilirubină		Leziuni hepatocelulare; Icter; Insuficiență hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eczeme / exantem / erupții; Prurit	Urticarie; Angioedem		Sindromul Stevens-Johnson; Sindromul Lyell; Eritem polimorf; Fotosensibilitate Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, de încheietura mâinii sau a coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)	Artralgie; Mialgie		Spasm muscular consecință a tulburărilor electrolitice
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită Interstițială (cu progresie posibilă la insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, oboseală și indispoziție	Creșterea temperaturii corporale; Edem periferic		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un simptom de supradozaj la om.

Dozele de până la 240 mg administrate intravenos într-un interval de 2 minute au fost bine tolerate. Deoarece pantoprazolul este puternic legat de proteine, acesta nu este ușor dializabil.

În caz de supradoză cu semne clinice de intoxicație, în afară de tratament simptomatic și suportiv, nu există recomandări terapeutice specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC02.

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un substitut al benzimidazolului care inhibă secreția de acid hidrocloric în stomac prin blocarea specifică asupra pompelor de protoni ale celulelor parietale.

Pantoprazolul este transformat în forma sa activă în mediul acid din jurul celulelor parietale unde va inhiba enzima H⁺, K⁺-ATP-ază, adică etapa finală a producției de acid hidrocloric din stomac. Inhibarea este dependentă de doză și afectează atât secreția bazală cât și pe cea stimulată de acid. La majoritatea pacienților, eliminarea simptomelor are loc în termen de 2 săptămâni. Ca și în cazul altor inhibitori de pompă de protoni și al inhibitorilor receptorilor H₂, tratamentul cu pantoprazol reduce aciditatea din stomac și ca urmare provoacă o creștere a nivelului de gastrină, proporțional cu reducerea nivelului de aciditate. Creșterea nivelului de gastrină este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzima distală față de nivelul receptor al celulei, acesta poate inhiba secreția de acid clorhidric în mod independent de stimularea provocată de alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este același indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

Efecte farmacodinamice

Valorile gastrinei a jeun cresc sub influența pantoprazolului. La utilizarea pe termen scurt, în majoritatea cazurilor aceste valori nu depășesc limita superioară normală. În timpul unui tratament pe termen lung, nivelurile de gastrină se dublează, în cele mai multe cazuri. Cu toate acestea, o mărire excesivă apare numai în cazuri izolate. Ca urmare, în timpul unui tratament de lungă durată o creștere ușoară spre moderată a numărului de celule endocrine (ECL) din stomac se constată într-un număr mic de situații (de la hiperplazie simplă la hiperplazie adenomatoasă). Totuși, conform studiilor efectuate până în prezent, nu a fost constatată formarea de precursori carcinoizi (hiperplazie atipică) sau carcinoizi gastrici la oameni, după cum s-a descoperit în cadrul experimentelor efectuate la animale (vezi punctul 5.3.).

Conform rezultatelor studiilor efectuate la animale, nu se poate exclude influența unui tratament de lungă durată cu pantoprazol, de peste un an, asupra parametrilor endocrini ai tiroidei.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Pantoprazolul este absorbit rapid și concentrația maximă în plasmă este obținută după o singură doză orală de 40 mg. În medie, concentrațiile maxime în ser, de aproximativ 2-3 μg/ml, se obțin la circa 2,5 h după administrare și aceste valori rămân constante după administrări multiple.

Farmacocinetica nu variază după administrarea unei doze unice sau repetate. În intervalul de dozare

cuprins între 10 și 80 mg, cinetica plasmatică a pantoprazolului este liniară atât după administrarea orală, cât și după cea intravenoasă.

S-a constatat că biodisponibilitatea absolută obținută dintr-un comprimat este de aproximativ 77 %. Ingestia concomitentă de alimente nu influențează valoarea ASC, concentrația serică maximă, și în consecință, biodisponibilitatea. Prin ingestia concomitentă de alimente va crește doar variabilitatea perioadei de absorbție.

Distribuție

Legarea pantoprazolului de proteinele serice este de aproximativ 98 %. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,15 l/kg.

Metabolizare

Substanța este metabolizată aproape exclusiv în ficat. Principala cale de metabolizare este demetilarea de către CYP2C19, cu o conjugare ulterioară cu sulfatul, iar printre celelalte căi de metabolizare se numără oxidarea de către CYP3A4.

Eliminare

Timpul de înjumătățire final este de aproximativ 1 oră, iar clearance-ul este de circa 0,1 l/h/kg. Au existat câteva cazuri de eliminare întârziată la unii subiecți.

Din cauza legării specifice a pantoprazolului cu pompele de protoni din celula parietală, timpul de înjumătățire prin eliminare nu este corelat cu o durată de acțiune mult mai lungă (inhibarea secreției de acid).

Eliminarea renală reprezintă principala cale de excreție (aproximativ 80 %) pentru metaboliții pantoprazolului, restul fiind excretat prin fecale. Principalul metabolit existent atât în ser, cât și în urină, este desmetilpantoprazolul, care se conjugă cu sulfatul. Timpul de înjumătățire al principalului metabolit (aproximativ 1,5 h) nu este mai mare decât cel al pantoprazolului.

Grupuri speciale de pacienți

Metabolizatori slabi

Aproximativ 3 % din populația europeană prezintă un deficit funcțional al enzimei CYP2C19 și aceste persoane au fost identificate ca metabolizatori slabi. La acești pacienți, metabolizarea pantoprazolului este catalizată probabil în principal de CYP3A4. După administrarea unei doze unice de pantoprazol de 40 mg, aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii slabi decât la subiecții cu enzima CYP2C19 funcțională (metabolizator activ). Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice maxime au crescut cu aproximativ 60 %. Aceste constatări nu au afectat dozarea pantoprazolului.

Insuficiență renală

Nu este recomandată reducerea dozei când pantoprazolul este administrat la pacienți cu insuficiență renală (inclusiv pacienți tratați prin dializă). Ca și în cazul subiecților sănătoși, timpul de înjumătățire al pantoprazolului este scurt și în această situație. Pantoprazolul va fi dializat numai în cantități foarte reduse. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire întârziat într-o proporție moderată (2 – 3 h), excreția este totuși rapidă și astfel nu are loc acumularea.

Insuficiență hepatică

Deși pentru pacienții cu ciroză hepatică (clasele Child A și B) valorile de înjumătățire cresc până la 7 - 9 h și valorile ASC se măresc cu un coeficient cuprins între 5 și 7, concentrația serică maximă este doar ușor mărită cu un coeficient de 1,5 în comparație cu subiecții sănătoși.

Vârșnici

O ușoară creștere a valorilor ASC și C_{max} la voluntarii în vârstă față de subiecții mai tineri nu este nici ea relevantă din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

După administrarea orală a unor doze unice de 20 sau 40 mg de pantoprazol la copii cu vârste cuprinse între 5 și 16 ani, valorile ASC și C_{max} se situau în intervalul corespunzător valorilor de la adulți.

După administrarea intravenoasă a unor doze unice de 0,8 sau 1,6 mg/kg de pantoprazol la copii cu vârste cuprinse între 2 și 16 ani nu s-a constatat nicio asociere semnificativă între clearance-ul pantoprazolului și vârstă sau greutatea corporală. Valoarea ASC și volumul de distribuție au fost conforme cu datele obținute la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

În cadrul unor studii cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea efectuate pe șobolani au fost identificate neoplasme neuroendocrine. În plus, în prestomacul șobolanilor s-au găsit papiloame cu celule scuamoase. Mecanismul care duce la formarea carcinoizilor gastrici prin benzimidazoli substituiți a fost investigat cu atenție și duce la concluzia că aceasta este o reacție secundară la nivelurile extrem de ridicate de gastrină serică care apar la șobolani în timpul tratamentului cronic cu doze mari. În timpul studiilor cu durata de doi ani efectuate pe rozătoare s-a observat un număr ridicat de tumori hepatice la șobolani și la femelele de șoareci și au fost interpretate ca fiind rezultatul unei rate metabolice înalte a pantoprazolului în ficat.

În cadrul unui studiu cu durata de 2 ani s-a observat o ușoară creștere a modificărilor neoplazice ale tiroidei în grupul șobolanilor care au primit cea mai mare doză (200 mg/kg). Incidența acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol în descompunerea tiroxinei în ficatul șobolanilor. Nu se așteaptă efecte secundare asupra glandelor tiroide deoarece doza terapeutică la om este scăzută.

În timpul studiilor privind reproducerea la animale, s-au observat semne de fetotoxicitate ușoară în cazul dozelor de peste 5 mg/kg.

Investigațiile nu au evidențiat dovezi cu privire la afectarea fertilității sau efecte teratogene.

S-a studiat penetrarea placentei la șobolan și s-a descoperit că aceasta sporește odată cu avansarea gestației. Ca urmare, concentrația de pantoprazol la fetus crește cu puțin înainte de naștere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Excipienți intragranulari

Carbonat de sodiu anhidru

Manitol

Crospovidonă (PPXL)

L-hidroxiopropilceluloză

Excipienți extragranulari

Crospovidonă (PPXL)

Manitol (Pearlitol SD 200)
Celuloză microcristalină (PH 112)
Carbonat de sodiu anhidru
Stearat de calciu

Film

Hipromeloză 5 cP
Propilenglicol
Povidonă
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)

Strat de acoperire enteric

Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil
Trietil citrat
Laurilsulfat de sodiu
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PA-Al-PVC/Al a 10 comprimate gastrorezistente
Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente
Cutie cu 3 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente
Cutie cu un blister din PA-Al-PVC/Al a 7 comprimate gastrorezistente
Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 7 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

Terapia SA
Str. Fabricii nr.124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

12138/2019/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2020