

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seltraz 40 mg comprimate gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimate gastrorezistente rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, imprimate cu “P 40” cu cerneală neagră pe o față.

### 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

Comprimatele gastrorezistente trebuie administrate cu o oră înainte de masă. Comprimatele gastrorezistente trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar de apă) și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza recomandată

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Esofagită de reflux

Un comprimat gastrorezistent de Seltraz pe zi. În unele cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate gastrorezistente de Seltraz 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 ex. 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 gastrorezistent de Seltraz 40 mg 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 gastrorezistent de Seltraz 40 mg 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 gastrorezistent de Seltraz 40 mg 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 gastrorezistent de Seltraz 40 mg 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 Seltraz 40 mg se aplică următoarele indicații:

### Tratamentul ulcerului gastric

Un comprimat gastrorezistent de Seltraz 40 mg pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate gastrorezistente de Seltraz 40 mg 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 gastrorezistent de Seltraz 40 mg pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate gastrorezistente de Seltraz 40 mg 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 gastrorezistente de Seltraz 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

#### *Copii sub vârsta de 12 ani*

Seltraz 40 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii sub vârsta de 12 ani datorită insuficienței datelor de siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică gravă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol (un comprimat gastrorezistent de 20 mg pantoprazol). Seltraz 40 mg 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 Seltraz 40 mg în tratamentul combinat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Seltraz 40 mg 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 Seltraz 40 mg în tratamentul combinat la acești pacienți

#### *Pacienți vârstnici*

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, substituenți cu benzimidazol sau la oricare dintre ceilalți excipienți sau alte combinații partenere.

### **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 respectivului medicament.

#### *La apariția oricărui simptom alarmant*

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, pentru că tratamentul cu pantoprazol poate reduce simptomele și întârzia diagnosticul.

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

#### *Administrarea concomitentă cu atazanavir*

Administrarea concomitentă de atazanavir cu inhibitori de pompă de protoni nu este recomandată (vezi pct. 4.5). În cazul în care este inevitabilă administrarea concomitentă de atazanavir și un inhibitor de pompă de protoni, se recomandă o monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcătura virală), precum și creșterea dozei de atazanavir la 400 mg, cu 100 mg de ritonavir. Nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol.

#### *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 B<sub>12</sub> sau la cei care prezintă factori de risc privind malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub>, 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*

Pantoprazolul, la fel ca toți inhibitorii de pompă de protoni (IPP), poate spori numărul de bacterii prezente în mod normal în tractul gastrointestinal superior. Tratamentul cu Seltraz 40 mg poate conduce la un risc ușor sporit de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii precum Salmonella și Campylobacter și C. difficile.

#### *Hipomagneziemie*

S-a raportat apariția de hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), precum pantoprazol, timp de cel puțin trei luni și în majoritatea cazurilor timp de un an. Pot apărea manifestări grave ale hipomagneziemiei precum fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli, aritmii ventriculare, însă aceste manifestări pot avea debut insidios și pot fi trecute cu vederea. La pacienții cei mai afectați, simptomele de hipomagneziemie s-au ameliorat după începerea tratamentului cu magneziu și încetarea administrării de IPP.

În cazul pacienților la care se anticipează un tratament de lungă durată sau al celor cărora li se administrează IPP împreună cu digoxină sau alte medicamente care pot determina apariția hipomagneziemiei (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere determinarea concentrației de magneziu din sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic, în timpul tratamentului.

#### *Fracturi*

Administrarea de medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), în special în doze mari și pe perioade îndelungate (peste 1 an), poate crește moderat riscul de fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală predominant la pacienții vârstnici sau la pacienții cu alți factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale indică faptul că medicamentele inhibitoare de pompă de protoni pot determina creșterea cu 10-40% a riscului de fracturi. În anumite cazuri, respectiva creștere a riscului de fracturi este determinată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de apariție a osteoporozei trebuie tratați conform ghidurilor clinice curente și trebuie să beneficieze de 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 Seltraz. 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.

#### *Interferențe cu testele de laborator*

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectul pantoprazolului asupra absorbției altor medicamente

Din cauza inhibării puternice și de durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate reduce absorbția medicamentelor a căror biodisponibilitate este dependentă de pH-ul gastric, cum este cazul unor antifungice azole precum ketoconazol, itraconazol, posaconazol și alte medicamente precum erlotinib.

#### Medicamente anti-HIV (atazanavir)

Administrarea concomitentă de atazanavir și de alte medicamente anti-HIV, a căror absorbție este dependentă de pH, cu inhibitori de pompă de protoni, poate avea drept rezultat o reducere substanțială a biodisponibilității acestor medicamente anti-HIV și poate afecta eficiența lor. Din acest motiv, nu este recomandată administrarea concomitentă a inhibitorilor de pompă de protoni cu atazanavir (vezi pct. 4.4).

#### Anticoagulante cumarinice (phenprocoumon sau warfarină)

Deși nu a fost observată nicio interacțiune pe parcursul administrării concomitente de phenprocoumon sau warfarină în studiile clinice farmacocinetice, au fost raportate câteva cazuri izolate de modificări ale valorii raportului normalizat internațional (INR) pe parcursul tratamentului concomitent în perioada ulterioară punerii pe piață. Astfel, la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice (de exemplu phenprocoumon sau warfarină), se recomandă monitorizarea timpului de protrombină / INR înainte de inițierea, după finalizarea sau pe parcursul utilizării neregulate a acestuia.

#### Metotrexat

În cazul utilizării concomitente de metotrexat în doze mari (de ex. 300 mg) cu inhibitori de pompă de protoni, la unii pacienți s-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului. În cazul utilizării de metotrexat în doze mari, ca de exemplu în cazul cancerului sau psoriazisului, se poate lua în considerare întreruperea 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.

Rezultatele unei serii de studii privind interacțiunile au demonstrat că pantoprazolul nu realizează 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 clinice relevante.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date relevate privind utilizarea pantoprazolului la femeii gravide. Studiile efectuate pe animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct.5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni. Seltraz 40 mg nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

#### Alăptarea

Studiile efectuate pe animale au demonstrat excreția de pantoprazol în laptele matern.

Excreția în laptele matern uman a fost raportat. De aceea, o decizie cu privire la continuarea /întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea terapiei cu Seltraz 40 mg trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei cu Seltraz 40 mg pentru mamă.

#### 4.7 Efecte 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 de 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 ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor 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 gravității.

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

<b>Frecvență a Clasă de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
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 valorilor serice ale lipidelor (trigliceride, colesterol), modificări în greutate		Hiponatremie, Hipomagneziemie, Hipocalcemie în asociere cu hipomagneziemie; Hipocaliemie <sup>1</sup>
Tulburări psihice		Tulburări de somn	Depresie (și toate agravările)	Dezorientare (și toate agravările)	Halucinații; Confuzie (în special la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor

					simptome dacă sunt preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; amețeală	Modificări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere / vedere încețoșată		
Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; greață / vărsături; distensie abdominală și balonare; constipație; xerostomie; durere și disconfort abdominal			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Valori serice crescute ale enzimelor epatice (transaminaze, $\gamma$ -GT)	Valori serice crescute ale bilirubinei		Leziuni hepatocelulare; icter; insuficiență hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie / exantem / erupție; prurit	Urticarie; edem angioneurotic		Sindrom Stevens-Johnson; sindrom Lyell; eritem polimorf; fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi punctual 4.4)	Artralгии; mialgii		Spame musculare ca o consecință a dezechilibrului electrolitic
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită interstițială (cu potențial de progresie la insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului			Ginecomastie		

genital și sânelui					
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, oboseală, stare generală de rău	Temperatură crescută a corpului; edem periferic		

<sup>1</sup> Hipocalcemie în asociere cu hipomagneziemie

#### 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  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu sunt cunoscute simptomele supradozajului la om. Dozele de până la 240 mg administrate intravenos într-un interval de 2 minute au fost bine tolerate. Pantoprazol se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, prin urmare 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 împrejurimea celulelor parietale unde va inhiba enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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 H<sub>2</sub>, 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 hidrocloric în mod independent de stimularea provocată de alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este același indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

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 adenomatoidă). 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 pe animale (vezi punctul 5.3.).

Conform rezultatelor studiilor efectuate pe 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 plasmaticice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmaticice 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

Pantoprazol 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  $\mu\text{g/ml}$ , se obțin la circa 2,5 ore 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 mg 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.

### Eliminare

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. 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 legăturii specifice a pantoprazolului cu pompele de protoni din celula parietală, timpul de înjumătățire a eliminării 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 ore) nu este mai mare decât cel al pantoprazolului.

### *Caracteristici la pacienți/grupuri speciale de subiecți*

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 plasmaticice 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.

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 ore), excreția este totuși rapidă și astfel nu are loc acumularea. Deși pentru pacienții cu ciroză hepatică (clasele Child A și B) valorile de înjumătățire cresc până la 7 - 9 ore și valorile AUC 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.

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

### *Copii*

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

După administrarea intravenoasă a unor doze unice de 0,8 mg/kg 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 AUC 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 durată 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 durată 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 durată de 2 ani s-a observat o ușoară creștere a modificărilor neoplastice 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 fertilitate redusă sau efecte teratogenice. 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*

Manitol  
Carbonat de sodiu anhidru  
Crospovidonă  
Hidroxiopropilceluloză  
Talc  
Stearat de calciu

#### *Strat protector (barieră de acoperire) 1*

Zein F 4000 (regular)  
Copolimer acid metacrilic-etilacrilat(1:1)

#### *Strat gastrorezistent (acoperire enterică) 2*

Copolimer acid metacrilic-etilacrilat(1:1)  
Trietilcitrat  
Dioxid de titan (E171)  
Talc

#### *Film*

Opadry Yellow OY-52945 care conține:  
Hipromeloza 2910-5cp  
Dioxid de titan (E 171)  
Polietilenglicol 400  
Oxid galben de fer (E 172)

#### *Cerneală de inscripționare*

Shellac glaze 45%  
Oxid negru de fer (E 172)  
Hidroxid de amoniu 28%

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate gastrorezistente.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.  
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, spațiul 1, etaj 5  
Sector 1, Bucuresti, România

**8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12338/2019/01

**9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: decembrie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: august 2019

**10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie, 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>.