

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolpaza 40 mg comprimate gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 40 mg, echivalent cu pantoprazol sodic sesquihidrat 45,10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat gastrorezistent conține sorbitol 36 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

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

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

*Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste*

- Esofagită de reflux.

*Adulți*

- 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 Nolpaza pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (crescută la 2 comprimate gastrorezistente Nolpaza 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) Nolpaza, un comprimat de două ori pe zi  
+ amoxicilină 1000 mg de două ori pe zi  
+ claritromicină 500 mg de două ori pe zi.
- b) Nolpaza, 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) Nolpaza, un comprimat de două ori pe zi  
+ amoxicilină 1000 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 Nolpaza trebuie luat cu 1 oră înaintea mesei 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 Nolpaza se recomandă următoarele doze:

#### Tratamentul ulcerului gastric

Un comprimat de Nolpaza pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (până la 2 comprimate Nolpaza 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 Nolpaza pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (până la 2 comprimate Nolpaza 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 Nolpaza). 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.

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol. Nolpaza 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 Nolpaza în tratamentele combinate la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală afectată. Nolpaza 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 Nolpaza în tratamentele combinate la acești pacienți.

#### Copii și adolescenți

##### *Copii cu vârsta sub 12 ani*

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

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele gastrorezistente nu trebuie mestecate sau sfărâmate și trebuie înghițite întregi cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la pantoprazol, derivați de benzimidazol, sorbitol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pantoprazolul nu este indicat în afecțiunile gastro-intestinale ușoare, cum este dispepsia apărută pe fond nervos.

#### *Terapia cu combinația în doză fixă*

În cazul terapiei asociate, trebuie studiat Rezumatul caracteristicilor produsului medicamentelor respective.

#### *În prezența simptomelor de alarmă*

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, pierdere semnificativă, neintenționată de greutate corporală, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) și atunci când se diagnostichează sau suspectează un ulcer gastric, trebuie exclusă o afecțiune malignă, deoarece tratamentul cu pantoprazol poate masca simptomele afecțiunilor maligne și astfel să întârzie diagnosticul.

Diagnosticul esofagitei de reflux trebuie confirmat endoscopic.

#### *Influența asupra absorbției vitaminei B<sub>12</sub>*

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice care necesită tratament de lungă durată, pantoprazol, similar tuturor medicamentelor care inhibă secreția acidă, poate reduce absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (ciancobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu depozite reduse în organism sau cu factori de risc pentru absorbția redusă de vitamina B<sub>12</sub> în terapia pe termen lung sau dacă se observă apariția simptomelor clinice.

#### *Administrare concomitentă cu atazanavir*

Nu este recomandată administrarea concomitentă de atazanavir cu inhibitorii de pompă de protoni (vezi pct. 4.5). Dacă se consideră că nu se poate evita administrarea concomitentă de atazanavir cu un inhibitor de pompă de protoni, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu, determinarea încărcării virale) împreună cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg de ritonavir. Doza de 20 mg pantoprazol pe zi nu trebuie depășită.

### *Disfuncție hepatică*

La pacienții cu disfuncție hepatică severă, valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate regulat în timpul tratamentului cu pantoprazol, în special în cel de lungă durată. În caz de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu ciroză, timpul de înjumătățire plasmatică este cu 7 până la 9 ore mai lung, iar ASC este de 6 până la 8 ori mai mare, însă concentrațiile plasmatiche maxime cresc de aproape 1,5 ori, comparativ cu cele ale pacienților sănătoși. Ca urmare, pantoprazolul trebuie administrat numai o dată la două zile.

### *Tratamentul pe termen lung*

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

### *Infecții gastro-intestinale bacteriene*

Aciditatea gastrică scăzută, indiferent de cauze – incluzând inhibitorii de pompă de protoni – duce la creșterea numărului de bacterii prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente care scad secreția acidă poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale, cum sunt cele determinate de *Salmonella*, *Campylobacter* și *C. difficile*.

### *Hipomagneziemie*

La pacienții tratați cu IPP, cum este pantoprazolul, timp de cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, timp de 1 an, a fost 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. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, 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 de șold, ale articulației radiocarpene și coloanei vertebrale*

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 Nolpaza. Apariția LECS după un tratament anterior cu un PPI, poate crește riscul apariției LECS și cu alți IPP.

### *Interferențe cu testele de laborator*

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Nolpaza trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatiche ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

Pacienții care nu răspund la tratament după 4 săptămâni trebuie investigați.

### **Copii și adolescenți**

Până în prezent, nu există experiență privind tratamentul la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Nolpaza conține sorbitol.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

### Medicamente cu farmacocinetică a absorbției dependentă de pH

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

### Inhibitori de protează HIV

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

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

### Anticoagulante cumarinice (fenprocumonă sau warfarină)

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

### Metotrexat

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

### Alte studii de interacțiune

Pantoprazolul este metabolizat intens 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.

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

Rezultatele unor studii de interacțiune au demonstrat că pantoprazolul nu afectează metabolizarea substanțelor active metabolizate prin intermediul CYP1A2 (cum sunt cafeina, teofilina), CYP2C9

(cum sunt piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), CYP2D6 (cum este metoprololul), CYP2E1 (cum este alcoolul etilic) și nici nu interferează cu absorbția digoxinei, prin intermediul p-glicoproteinei.

Nu au existat interacțiuni la administrarea concomitentă de antiacide.

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

#### *Medicamentele care inhibă sau induc CYP2C19*

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

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

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

### Sarcina

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

Pantoprazol nu influențează sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot apărea reacții adverse, cum sunt amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). În acest caz, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

La aproximativ 5 % dintre pacienți pot fi așteptate reacții adverse (RA). RA cele mai frecvent raportate sunt diareea și cefaleea, care apar la aproximativ 1% dintre pacienți.

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

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),
- Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ),
- Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ),
- Foarte rare ( $< 1/10000$ ),
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel.

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

<b>Frecvență</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Aparate, sisteme și organe</b>					
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 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 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			
Tulburări hepatobiliare		Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (transaminaze, $\gamma$ -GT)	Creșterea bilirubinemiei		Leziune hepatocelulară, icter, insuficiență hepatocelulară

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem cutanat tranzitor / exantem / erupție cutanată, prurit	Urticarie, edem angioneurotic		Sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, eritem polimorf, fotosensibilitate, lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, de articulație radiocarpiană sau coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	Artralgie, mialgie		Spasm muscular consecutiv tulburărilor electrolitice
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită interstițială (cu evoluție posibilă spre insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, fatigabilitate și indispoziție	Creșterea temperaturii corporale, edeme periferice		

#### 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 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**

### 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 pantoprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, 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*

Pantoprazolul este un substitut de benzimidazol care inhibă secreția acidă gastrică 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 provocată. 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 gastrinemiciei, proporțională cu reducerea acidității. Creșterea gastrinemiciei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de nivelul receptorilor celulari, substanța poate inhiba secreția de acid clorhidric, independent de stimularea cu alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este identic, indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

Valorile gastrinemiciei 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 gastrinemiciei 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 orale unice de 40 mg. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 2 – 3  $\mu\text{g/ml}$  se ating în medie la 2,5 ore după administrare și aceste valori rămân constante după administrări repetate.

Farmacocinetica nu variază după administrarea 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. 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 populație

#### *Insuficiență renală*

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

#### *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 a crescut 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.

### Alte grupe speciale de pacienți

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 durata de 2 ani la șobolani, s-au descoperit neoplasme neuroendocrine. În plus, în cadrul unui studiu s-au descoperit papiloame cu celule scuamoase în partea anterioară a stomacului șobolanilor. Mecanismul care duce la formarea de tumori carcinoide gastrice după administrarea benzimidazolilor substituiți a fost atent investigat și permite 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 studii cu durată de doi ani, 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 durată 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.

În studiile de reproducere la animale, au fost observate semne ale unei ușoare fetotoxicități, la doze de peste 5 mg/kg greutate corporală. Investigațiile nu au prezentat dovezi de afectare a fertilității sau efecte teratogene.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Crospovidonă  
Carbonat de sodiu anhidru  
Sorbitol  
Stearat de calciu  
Hipromeloză  
Povidonă  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Propilenglicol  
Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30%  
Talc  
Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

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

Cutie cu un blister din OPA-Al-PVC/Al a 15 comprimate gastrorezistente

Cutie cu 2 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 comprimate gastrorezistente  
Cutie cu 4 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 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**

12369/2019/01-02-03

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

Prima autorizare-Iunie 2009  
Reînnoire – August 2019

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2019