

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol Gemax 40 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Comprimate gastrorezistente ovale, biconvexe, de culoare galbenă, inscripționate pe o față cu „40” cu cerneală brună.

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 asociere cu tratament antibiotic adecvat la pacienți cu ulcere asociate cu *H. pylori*.

- Ulcer gastric și duodenal.

- Sindrom Zollinger-Ellison și alte stări patologice hipersecretorii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Esofagită de reflux

Doza orală recomandată este de un comprimat gastrorezistent de Pantoprazol Gemax 40 mg pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate pe zi), în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Simptomele se ameliorează de obicei în 4 săptămâni. În cazul în care acest tratament nu este suficient, ameliorarea simptomelor va avea loc, în mod normal, peste alte 4 săptămâni.

Adulți

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

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

- a) un comprimat de Pantoprazol Gemax 40 mg de două ori pe zi
+ 1000 mg amoxicilină de două ori pe zi
+ 500 mg claritromicină de două ori pe zi
- b) un comprimat de Pantoprazol Gemax 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) un comprimat de Pantoprazol Gemax 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 de pantoprazol trebuie administrat cu o oră înainte de masa de seară. În general, terapia combinată se administrează timp de 7 zile și poate fi prelungită cu încă 7 zile, până la o durată totală de până la două săptămâni. Dacă, pentru a asigura vindecarea ulcerelor, se recomandă prelungirea tratamentului cu pantoprazol, trebuie luate în considerare dozele recomandate pentru ulcerile duodenale și gastrice.

Dacă terapia combinată nu reprezintă o opțiune, de exemplu, dacă pacientul nu prezintă *H. pylori*, pentru monoterapia cu Pantoprazol Gemax 40 mg se aplică următoarele recomandări privitoare la doze:

Tratamentul ulcerului gastric

Un comprimat de Pantoprazol Gemax 40 mg pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate pe zi), în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru tratamentul ulcerului gastric este necesară de obicei 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 Gemax 40 mg pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate pe zi), în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. În general, ulcerul duodenal se vindecă în 2 săptămâni. Dacă o perioadă de tratament de 2 săptămâni nu este suficientă, vindecarea are loc în aproape toate cazurile în termen de alte 2 săptămâni.

Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări patologice hipersecretorii

Pentru gestionarea pe termen lung a sindromului Zollinger-Ellison și a altor stări patologice hipersecretorii, pacienții trebuie să-și înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg (2 comprimate de Pantoprazol Gemax 40 mg). Ulterior, doza poate fi ajustată prin creșterea sau reducerea acesteia, în funcție de necesități, utilizându-se măsurători ale secreției de acid gastric ca reper. În cazul dozelor zilnice de peste 80 mg, acestea trebuie împărțite și administrate în două tranșe pe 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 patologice hipersecretorii nu este limitată și trebuie adaptată în funcție de necesitățile clinice.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pantoprazol Gemax nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol (în acest scop, este disponibil Pantoprazol Gemax 20 mg). Pantoprazol Gemax 40 mg nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu disfuncție hepatică moderată până la severă deoarece în prezent nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța Pantoprazol Gemax 40 mg la acești pacienți în tratamentul combinat (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei. Pantoprazol Gemax 40 mg nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu insuficiență renală deoarece în prezent nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța Pantoprazol Gemax 40 mg la acești pacienți în tratamentul combinat (vezi pct.5.2).

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (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, la derivați de benzimidazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

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

Tratamentul asociat

În cazul tratamentului combinat trebuie avut în vedere rezumatul caracteristicilor produsului al respectivului medicament.

Tumori maligne gastrice

La apariția oricărui simptom alarmant (de exemplu, scădere în greutate semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfație, hematemă, anemie sau melenă) și când este suspectat sau prezent ulcerul gastric, trebuie exclus caracterul malign de la nivel gastric, pentru că tratamentul cu pantoprazol poate masca simptomele și întârzia diagnosticul.

Dacă simptomele persistă, chiar dacă este administrat un tratament adecvat, se va lua în considerare efectuarea investigațiilor 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 acid intragastric, cum este atazanavir, din cauza reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.5).

Influență asupra absorbției vitaminei B12

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte stări patologice hipersecretorii care necesită tratament pe termen lung, pantoprazolul, similar tuturor medicamentelor care inhibă secreția acidă, 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 menținuți sub supraveghere periodică.

Infecții gastro-intestinale cauzate de bacterii

Tratamentul cu Pantoprazol Gemax poate conduce la un risc ușor sporit de infecții gastro-intestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

Hipomagneziemie

S-a raportat apariția de hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu inhibitori 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, în majoritatea cazurilor, 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 la cei cărora li se administrează IPP împreună cu digoxină sau alte medicamente care pot determina apariția hipomagneziemiei (de exemplu, diuretice), specialiștii 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 osoase

Administrarea de inhibitori 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 inhibitorii 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 Pantoprazol Gemax. 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 plasmaticice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Pantoprazol Gemax 40 mg trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmaticice ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente cu farmacocinetica absorbției pH-dependentă

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

Inhibitori de protează HIV

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

Dacă această asociere a inhibitorilor de protează HIV cu inhibitori de pompă de protoni este considerată absolut necesară, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu, încărcătura virală). Nu trebuie depășită o doză de pantoprazol de 20 mg pe zi (în acest scop, este disponibil Pantoprazol Gemax 20 mg). Poate fi necesară ajustarea dozei de inhibitor de protează HIV.

Anticoagulante cumarinice (fenprocumon sau warfarină)

Administrarea concomitentă a pantoprazolului cu warfarină sau fenprocumon nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonului sau INR-ul. Totuși, au fost raportate cazuri de creștere a INR-ului și a timpului de protrombină la pacienții care au primit IPP concomitent cu warfarină sau fenprocumon. Creșterile INR-ului și ale timpului de protrombină pot duce la sângerare anormală și chiar deces. Astfel, la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice (de exemplu, fenprocumon sau warfarină), se recomandă monitorizarea timpului de protrombină/INR.

Metotrexat

S-a raportat că administrarea concomitentă de metotrexat în doze mari (de exemplu, 300 mg) și inhibitori de pompă de protoni a crescut concentrațiile de metotrexat la unii pacienți. Prin urmare, în cazurile în care se utilizează doze mari de metotrexat, de exemplu în cancer și psoriazis, poate fi necesar să fie luată 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 carbamazepină, diazepam, glibenclamidă, nifedipină și contraceptive orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol nu au indicat interacțiuni clinice semnificative.

Nu poate fi exclusă interacțiunea dintre pantoprazol și alte medicamente sau componente, care sunt metabolizate de același sistem enzimatic.

Rezultatele unei serii de studii privind interacțiunile au demonstrat că pantoprazolul nu influențează 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.

Medicamente care inhibă sau induc CYP2C19:

Inhibitorii de CYP2C19, cum este fluvoxamina, pot crește expunerea sistemică la pantoprazol. Trebuie luată în considerare reducerea dozei la pacienții tratați cu doze mari de pantoprazol pe perioade lungi de timp sau la pacienții cu insuficiență hepatică.

Inductorii enzimatici care influențează CYP2C19 și CYP3A4, cum sunt rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*), pot reduce concentrațiile plasmatice ale IPP care sunt metabolizați prin aceste sisteme enzimatice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300-1000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide, nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale pantoprazolului. Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct.5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Pantoprazol Gemax 40 mg în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile efectuate la animale au demonstrat excreția de pantoprazol în laptele matern. Există informații insuficiente cu privire la excreția pantoprazolului în laptele uman, dar a fost raportată excreția în laptele matern uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. De aceea, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Pantoprazol Gemax 40 mg având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

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

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

Pot apărea reacții adverse la medicament precum senzația de amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată 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.

Frecvență Aparate și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic			Agranulocitoză	Trombocitopenie; Leucopenie; Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		

Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemii și creșteri ale valorilor lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări ale greutateii corporale		Hiponatremie; Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); Hipocalcemie ⁽¹⁾ ; Hipokalemie
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Depresie (și toate simptomele de agravare)	Dezorientare (și toate simptomele de agravare)	Halucinații; Confuzie (în special la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor simptome în cazul preexistenței lor)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; Amețeală	Tulburări 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			
Tulburări hepatobiliare		Valori mari ale enzimelor hepatice (trans-aminaze, γ -GT)	Creștere a concentrației de bilirubină		Leziuni hepatocelulare; Icter; Insuficiență hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii / exantem / erupții; prurit	Urticarie; Angioedem		Sindrom Stevens-Johnson; sindrom Lyell; Eritem polimorf; Fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, fractură radio-carpiană sau de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	Artralgie; Mialgie		Spasm muscular ⁽²⁾

Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită interstițială (cu posibilă evoluție la insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, fatigabilitate și stare generală de rău	Creșterea temperaturii corporale; Edem periferic		

1. Hipocalcemia poate fi legată de apariția hipomagnezemiciei
2. Spasm muscular ca urmare a tulburărilor electrolitice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există simptome cunoscute ale supradozajului la om.

Dozele de până la 240 mg administrate intravenos într-un interval de 2 minute au fost bine tolerate. Deoarece pantoprazol se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, nu se elimină ușor prin dializă.

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: medicamente pentru ulcer și boala de reflux gastro-esofagian; inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC02

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un derivat de benzimidazol care inhibă secreția acidă gastrică prin blocarea specifică la nivelul pompelor de protoni din celulele parietale.

Pantoprazolul este convertit la forma sa activă în mediul acid al canaliculilor celulelor parietale, unde inhibă enzima ATP-aza H⁺/K⁺, adică etapa 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, eliminarea simptomelor are loc în decurs de 2 săptămâni. Similar altor inhibitori de pompă de protoni și inhibitori ai receptorilor H₂, tratamentul cu pantoprazol determină o reducere a acidității la nivelul stomacului și, ca urmare, provoacă o creștere a gastrinemiei, proporțională cu reducerea acidității. Creșterea gastrinemiei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de nivelul receptorilor celulari, acesta poate inhiba secreția de acid clorhidric independent de stimularea provocată de alte substanțe (acetilcolină,

histamină, gastrină). Efectul este identic, indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

Efecte farmacodinamice

Valorile gastrinei în condiții de repaus alimentar cresc sub influența pantoprazolului. La utilizarea pe termen scurt, în majoritatea cazurilor aceste valori nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În timpul unui tratament pe termen lung, concentrațiile de gastrină se dublează, în cele mai multe cazuri. Cu toate acestea, o creștere 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). Cu toate acestea, 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 pct. 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 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pantoprazolul se absoarbe rapid, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă după administrarea orală a unei doze unice de 40 mg. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 2 – 3 μg/ml se ating în medie la 2,5 ore după administrare și aceste valori rămân constante după administrări repetate.

Farmacocinetica nu variază după administrarea unei doze unice sau repetate. În intervalul dintre doze 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 la nivelul ficatului. 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 plasmatică prin eliminare 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 plasmatică 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 plasmatică al principalului metabolit (aproximativ 1,5 h) nu este mai mare decât cel al pantoprazolului.

Grupe speciale de pacienți

Metabolizatori lenți

Aproximativ 3% din populația europeană prezintă un deficit funcțional al enzimei CYP2C19 și aceste persoane au fost identificate ca metabolizatori lenți. 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 lenți decât la subiecții cu enzima CYP2C19 funcțională (metabolizatori rapizi). Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice maxime au crescut cu aproximativ 60 %. Aceste constatări nu au implicații în ceea ce privește schema de tratament cu pantoprazol.

Insuficiență renală

Nu este recomandată reducerea dozei când pantoprazolul este administrat la pacienți cu insuficiență renală (inclusiv pacienți tratați prin dializă). Similar altor subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al pantoprazolului este scurt și în această situație. Pantoprazolul se va elimina prin dializă numai în cantități foarte reduse. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire plasmatică 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 a crescut doar ușor, cu un coeficient de 1,5 în comparație cu subiecții sănătoși.

Vârstnici

De asemenea, o ușoară creștere a valorilor ASC și C_{max} la voluntarii vârstnici față de subiecții mai tineri nu este 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 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 cu privire la carcinogenitate cu durata de 2 ani la șobolani, s-au descoperit neoplasme neuroendocrine. Suplimentar, 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 derivaților de benzimidazol a fost atent investigat și duce la concluzia că este o reacție secundară la creșterea masivă a gastrinemei, care apare la șobolan în timpul tratamentului cu doze mari, pe termen lung. În studii cu durata de doi ani la rozătoare, s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani și la femelele de șoarece și au fost interpretate ca fiind datorate metabolizării hepatice intense a pantoprazolului.

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 fertilitate redusă sau efecte teratogenice.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Manitol 25

Crospovidonă tip B

Hidroxipropilceluloză (Klucel LF)

Carbonat de sodiu anhidru

Stearat de calciu

Film:

Hipromeloză 3 cPs

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Propilenglicol

Copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil (1:1), dispersie 30%

Trietil citrat

Talc

Cerneala brună de inscripționare (Opacode S-1-16530) conține: Shellac Glaze 45% în etanol, alcool n-butilic, oxid negru de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172), propilenglicol (E 1520), oxid galben de fer (E 172), amoniac.

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 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din OPA-Alu-PVC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12809/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August, 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>.