

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolpaza 20 mg comprimate gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastro-rezistent conține pantoprazol 20 mg (sub formă de pantoprazol de sodiu sesquihidrat).

*Excipient cu efect cunoscut:* sorbitol - 18mg/comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Comprimate filmate, ovale, ușor biconvexe, de culoare galben-marونی deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Boală de reflux gastro-esofagian simptomatică.

Tratamentul pe termen lung și prevenirea recurenței esofagitei de reflux.

*Adulți*

Prevenirea ulcerelor gastro-duodenale induse de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene non-selective (AINS) la pacienții cu risc care necesită tratament continuu cu AINS (vezi pct. 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Boala de reflux gastro-esofagian simptomatică

Doza orală recomandată este de un comprimat gastrorezistent Nolpaza 20 mg pe zi. În general, simptomele se ameliorează în 2-4 săptămâni. Dacă acest tratament nu este suficient, ameliorarea simptomelor va surveni în mod normal peste alte 4 săptămâni. După ce simptomele s-au atenuat, recurența simptomelor poate fi controlată utilizând o schemă de tratament la nevoie, cu administrare de 20 mg o dată pe zi, la nevoie. În cazul în care nu se poate menține un control satisfăcător al simptomelor în prin tratamentului la nevoie, poate fi luată în considerare trecerea la tratament continuu.

Tratamentul pe termen lung și prevenirea recurenței esofagitei de reflux.

Pentru tratamentul pe termen lung, se recomandă o doză de întreținere de un comprimat gastrorezistent Nolpaza 20 mg pe zi, cu creșterea dozei la 40 mg pantoprazol pe zi, în caz de recurență. Pentru această situație este disponibil Nolpaza 40 mg. După vindecarea recurenței, doza poate fi din nou redusă la 20

mg pantoprazol.

#### *Adulți*

Prevenirea ulcerelor gastro-duodenale induse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene non-selective (AINS) la pacienții cu risc care necesită tratament continuu cu AINS

Doza orală recomandată este de un comprimat gastrorezistent Nolpaza 20 mg pe zi.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală afectată.

#### *Copii și adolescenți*

##### *Copii cu vârsta sub 12 ani*

Nolpaza 20 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii sub 12 ani, datorită datelor limitate privind siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă.

#### *Mod de administrare*

Comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite și trebuie înghițite întregi, cu apă, cu 1 oră înainte de masă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, derivate de benzimidazol, sorbitol sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

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

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate regulat în timpul tratamentului cu pantoprazol, în special în cel pe termen lung. În caz de creștere al valorilor serice ale enzimelor hepatice, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

#### *Administrare concomitentă cu AINS*

Utilizarea Nolpaza 20 mg ca tratament de prevenire al ulcerelor gastro-duodenale induse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene non-selective (AINS) trebuie limitată la pacienții care necesită tratament continuu cu AINS și prezintă un risc crescut de apariție al complicațiilor gastro-intestinale. Creșterea riscului trebuie evaluată în funcție de factorii individuali de risc, de exemplu vârsta înaintată (peste 65 de ani), antecedente de ulcer gastric sau duodenal sau hemoragie gastro-intestinală superioară.

#### *Afecțiuni maligne gastrice*

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele malignității gastrice și poate întârzia diagnosticul. 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.

Dacă, sub tratament adecvat, simptomele persistă, trebuie luate în considerare investigații suplimentare.

#### *Administrare concomitentă cu inhibitorii de protează HIV*

Administrarea concomitentă a pantoprazolului nu este recomandată cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția depinde de pH-ul acid intragastric, cum ar fi atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.5).

#### *Influența asupra absorbției vitaminei B12*

Pantoprazol, similar tuturor medicamentelor care inhibă secreția acidă poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină) datorită 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 B12 în terapia pe termen lung sau dacă se observă apariția simptomelor clinice respective.

#### *Tratamentul pe termen lung*

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

#### *Infecții gastro-intestinale bacteriene*

Tratamentul cu Nolpaza 20 mg poate determina creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale, cum sunt cele determinate de *Salmonella*, *Campylobacter* și *Clostridium difficile*.

#### *Hipomagnezemie*

La pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum este pantoprazolul, timp de cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, timp de 1 an, rareori a fost raportată apariția unei hipomagnezemii severe.

În cazul hipomagnezemiei 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. Hipomagnezemia poate duce la hipocalcemie și/sau hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagnezemia (și hipomagneziemia asociată cu hipocalcemie și/sau hipokaliemie) 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 hipomagnezemie (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.

#### *Fracturile osoase*

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)*

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociate cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse la soare ale pielii și dacă sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală și medicul trebuie să ia în considerare oprirea tratamentului cu Nolpaza. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de LECS cu alți inhibitori ai pompei de protoni.

#### *Interferența cu testele de laborator*

Nivelul crescut de cromogranină A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Nolpaza trebuie oprit cel puțin 5 zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă valorile CgA și gastrină nu au revenit la intervalul de referință după evaluarea inițială, evaluările trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitor al pompei de protoni.

Nolpaza 20 mg conține sorbitol (**E420**) și sodiu.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „fără sodiu”.

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

#### *Produse medicamentoase cu farmacocinetică de absorbție dependentă de pH*

Datorită inhibării profunde și îndelungate a secreției gastrice acide, pantoprazolul poate interfera cu absorbția medicamentelor a căror biodisponibilitate este dependentă de pH -ul gastric care este un factor determinant important al disponibilității orale, de exemplu, unele antifungice azolice, cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente, precum erlotinib.

#### *Inhibitori de protează HIV*

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

Dacă se consideră inevitabilă combinarea inhibitorilor de protează HIV cu un inhibitor al pompei de protoni, se recomandă o monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcarea cu virus). Nu trebuie depășită o doză de pantoprazol de 20 mg pe zi. Este posibil ca doza de inhibitor de protează HIV să fie ajustată.

#### *Anticoagulante cumarinice (fenprocumonă sau warfarină)*

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonului sau INR. Cu toate acestea, au existat raportări privind creșterea INR și a timpului de protrombină la pacienții care au primit IPP și warfarină sau fenprocumonă concomitent. Creșteri ale INR și timpului de protrombină poate duce la sângerări anormale și chiar la moarte. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă ar putea necesita monitorizarea creșterii INR și a timpului de protrombină.

#### *Metotrexat*

Utilizarea concomitentă de metotrexat în doze mari (de exemplu, 300 mg) și inhibitorii pompei de protoni, după cum s-a raportat, crește nivelului de metotrexat la unii pacienți. Prin urmare, în cazul în care metotrexat este utilizat în doze mari, de exemplu în tratamentul cancerului și psoriazisului, o retragere temporară de pantoprazol trebuie să fie luată în considerare.

#### *Alte studii de interacțiune*

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

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

Interacțiunea pantoprazolului cu alte medicamente, sau compuși care sunt metabolizați utilizând 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.

De asemenea, nu au existat interacțiuni la administrarea concomitentă de antiacide.

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

Medicamente care inhibă sau induc CYP2C19:

Inhibitorii CYP2C19, cum ar fi fluvoxamina, pot 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 cu insuficiență hepatică.

Inductorii enzimatici care afectează CYP2C19 și CYP3A4, cum ar fi rifampicina și sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatice ale IPP metabolizate prin aceste sisteme enzimatic.

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

##### *Sarcina*

O cantitate moderată de date privind femeile gravide (între 300-1000 de rezultate ale sarcinii) nu indică toxicitate malformativă sau feto / neonatală a pantoprazolului.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

##### *Alăptare*

Studiile la animale au arătat excreția pantoprazolului în laptele matern. Nu există informații suficiente privind excreția pantoprazolului în laptele uman, dar a fost raportată excreția în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți / sugari. De aceea, o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea / abținerea de la tratament cu Nolpaza trebuie să țină cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu Nolpaza pentru femeie.

##### *Fertilitate*

Nu s-au evidențiat afectări ale fertilității după administrarea de pantoprazol în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

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

Pantoprazolul nu are nicio influență sau are 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).

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 tabelară a reacțiilor adverse

| <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 limfatice |                  |                            | 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 greutății corporale |                                                         | Hiponatremie<br>Hipomagnezemie (vezi pct. 4.4)<br>Hipocalcemie <sup>1</sup><br>Hipokaliemie <sup>1</sup>                 |
| 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                                                                                                       | Modificări ale gustului              |  | Parestezie                                                                                                                                                                                              |
| Tulburări oculare                              |                                       |                                                                                                                        | Tulburări vizuale / vedere încetșată |  |                                                                                                                                                                                                         |
| Tulburări gastro-intestinale                   | Polipi ai glandelor fundice (benigni) | Diaree, greață/ vărsături, distensie abdominală și flatulență, constipație, xerostomie, durere și disconfort abdominal |                                      |  | Colita microscopica                                                                                                                                                                                     |
| Tulburări hepatobiliare                        |                                       | Creșterea concentrațiilor lor enzimelor hepatice (transaminaze, $\gamma$ -GT)                                          | Creșterea bilirubinei                |  | Leziune hepatocelulară, icter, insuficiență hepatocelulară                                                                                                                                              |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat |                                       | Eritem cutanat /exantem/ erupție cutanată; Prurit                                                                      | Urticarie; Edem angioneurotic        |  | Sindromul Stevens-Johnson; Sindromul Lyell; Eritem polimorf; Fotosensibilitate<br>Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)<br>Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice DRESS |

|                                                          |  |                                                                                       |                                                    |  |                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv |  | Fraktură de șold, de articulație radiocarpiană sau coloană vertebrală (vezi pct. 4.4) | Artralgie, mialgie                                 |  | Spasme musculare <sup>2</sup> .                                                  |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   |  |                                                                                       |                                                    |  | Nefrită tubulointerstițială (NTI) (cu posibilă progresie în insuficiența renală) |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului              |  |                                                                                       | Ginecomastie                                       |  |                                                                                  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare |  | Astenie, fatigabilitate și stare de rău general                                       | Creșterea temperaturii corporale, edeme periferice |  |                                                                                  |

1 Hipocalcemia și/sau hipokaliemia pot fi legate de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)

2 Spasm muscular ca o consecință a perturbării 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: <http://www.amdm.gov.md> sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu sunt cunoscute simptomele supradozajului la om.

Expunerea sistemică la doze de până la 240 mg intravenos în decurs de 2 minute a fost bine tolerată.

### Tratament

Deoarece pantoprazol se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, nu este ușor dializabil.

În caz de supradozaj cu semne clinice de intoxicare, în afară de tratamentul suportiv și simptomatic, nu se poate recomanda un tratament specific.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de pompă de protoni. Codul ATC:A02BC02

### *Mecanism de acțiune*

Pantoprazol este un benzimidazol substituit care inhibă secreția acidului clorhidric la nivelul stomacului prin blocarea specifică a pompelor de protoni din celulele parietale.

Pantoprazol este convertit la forma sa activă, în mediul acid al canaliculilor celulelor parietale, unde inhibă enzima ATP-aza  $H^+/K^+$ , adică faza finală de producere a acidului clorhidric în stomac. Inhibarea este dependentă de doză și afectează atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă stimulată. La majoritatea pacienților, simptomele dispar după 2 săptămâni. Similar altor inhibitori de pompă de protoni și inhibitori ai receptorilor  $H_2$ , tratamentul cu pantoprazol determină o reducere a acidității la nivelul stomacului și astfel o creștere a gastrinемiei, proporțională cu reducerea acidității. Creșterea gastrinемiei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de nivelul receptorilor celulari, substanța poate afecta secreția de acid clorhidric, independent de stimularea cu alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este identic, indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

Valorile gastrinемiei în condiții de repaus alimentar cresc în timpul tratamentului cu pantoprazol. În majoritatea cazurilor de tratament pe termen scurt, acestea nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În majoritatea cazurilor de tratament pe termen lung, valorile gastrinемiei se dublează. Cu toate acestea, o creștere excesivă apare numai în cazuri izolate. Prin urmare, se observă o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL) în stomac, într-un număr mic de cazuri cu tratament pe termen lung (hiperplazie simplă până la adenomatoïdă). 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 antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

Nu se poate exclude complet influența unui tratament pe termen lung cu pantoprazol mai mare de un an, în ceea ce privește parametrii funcției tiroidiene, conform rezultatelor din studiile la animale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Pantoprazolul se absoarbe rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 1 – 1,5  $\mu\text{g/ml}$  se ating în medie la 2,0 – 2,5 ore după administrare și aceste valori rămân constante după administrări repetate. Farmacocinetica nu variază după administrare unică sau repetată. La un interval de dozaj cuprins între 10 și 80 mg, farmacocinetica plasmatică a pantoprazolului este liniară, atât după administrarea orală cât și după cea intravenoasă.

S-a constatat că biodisponibilitatea absolută a comprimatului este de aproximativ 77%. Aportul concomitent de alimente nu a avut nicio influență asupra ASC, concentrației plasmatice maxime și, prin urmare, asupra biodisponibilității. Prin aportul concomitent de alimente nu va crește decât

variabilitatea timpului de instalare al acțiunii.

#### *Distribuție*

Pantoprazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 98 %. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,15 l/kg.

#### *Biotransformare*

Substanța este metabolizată aproape exclusiv la nivel hepatic. Calea principală de metabolizare este demetilarea prin intermediul enzimei CYP2C19, urmată de sulfoconjugare; alte căi metabolice includ oxidarea prin intermediul enzimei CYP3A4.

#### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 oră, iar clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/oră/kg. Au existat câteva cazuri de subiecți la care eliminarea a fost întârziată. Datorită legării specifice a pantoprazolului de pompele de protoni ale celulei parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este corelat cu o durată de acțiune mai lungă (inhibare a secreției acide).

Eliminarea renală reprezintă principala cale de excreție (aproximativ 80%) pentru metabolizii pantoprazolului, restul eliminându-se prin materiile fecale. Principalul metabolit plasmatic și urinar este demetilpantoprazolul, care este sulfoconjugat. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este cu mult mai mare decât cel al pantoprazolului.

#### *Grupe speciale de subiecți*

##### Insuficiență renală

Nu este necesară reducerea dozei când pantoprazolul se administrează la pacienții cu 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 apare acumulare.

##### Insuficiență hepatică

Deși la pacienții cu ciroză hepatică (clasele A și B conform clasificării Child) valorile timpului de înjumătățire plasmatică au crescut cu 3 până la 6 ore și valorile ASC au crescut cu un coeficient de 3-5, concentrația plasmatică maximă crescând numai ușor cu 1,3, comparativ cu subiecții sănătoși.

##### Vârstnici

Nu este relevantă clinic nici creșterea ușoară a valorilor ASC și Cmax la voluntarii vârstnici, comparativ cu voluntarii mai tineri.

##### *Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă*

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 lenți, 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

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<sub>max</sub> 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 nici o 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 preclinice 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 a dus la concluzia că este o reacție secundară la creșterea masivă a gastrinemiei, care are loc la șobolan după tratamentul cu doze mari, pe termen lung. În studiile cu durata de doi ani la rozătoare, s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani și la femelele de șoarece și au fost interpretate ca fiind datorate metabolizării hepatice intense a pantoprazolului.

La un grup de șobolani cărora li s-a administrat cea mai mare doză (200 mg/kg) într-un studiu cu durata de doi ani, s-a observat o creștere ușoară a modificărilor neoplazice la nivelul tiroidei. Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol asupra degradării tiroxinei în ficatul șobolanilor. Nu se așteaptă reacții adverse tiroidiene la om, deoarece doza terapeutică este mică.

Într-un studiu de reproducere peripostnatală la șobolani, conceput pentru a evalua dezvoltarea osoasă, semne de toxicitate a descendenților (mortalitate, greutate corporală medie mai mică, creștere medie mai mică în greutate și scăderea creșterii osoase) au fost observate la expunerea (C<sub>max</sub>) de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om. La sfârșitul fazei de recuperare, parametrii osoși erau similar între grupuri și greutatea corporală, erau, de asemenea, în tendință spre reversibilitate după o perioadă de recuperare fără medicamente. Creșterea mortalității a fost raportată doar la puii de șobolan preînțarcare (cu vârsta de până la 21 de zile) care se estimează că corespund sugarilor până la vârstă de 2 ani. Relevanța acestei descoperiri pentru populația pediatrică este neclară. Un studiu anterior peri postnatal la șobolani la doze ușor mai mici nu a constatat efecte adverse la 3 mg / kg comparativ cu o doză mică de 5 mg / kg în acest studiu

Investigațiile nu au prezentat dovezi de afectare a fertilității sau efecte teratogene.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu*

Manitol

Crospovidonă (tip A)

Crospovidonă (tip B)  
Carbonat de sodiu  
Sorbitol (E420)  
Stearat de calciu

*Film*

Hipromeloză  
Povidonă (K25)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Propilenglicol  
Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil  
Laurilsulfat de sodiu  
Polisorbat 80  
Talc  
Macrogol 6000

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

60 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister (folie OPA/Al/PVC și folie de aluminiu) în cutie de carton.  
Mărimea ambalajului de 15, 30 sau 60 de 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) CERTIFICATULUI(-LOR) DE ÎNREGISTRARE**

26386

## **9. DATA AUTORIZĂRII**

22.07.20

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md>