

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 (sub formă de pantoprazol de sodiu sesquihidrat).

Excipient cu efect cunoscut: sorbitol – 36 mg/comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

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

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*) la pacienții cu ulcere asociate cu *H. pylori*, în combinație cu antibiototerapie adecvată.

Ulcer gastric și duodenal.

Sindrom Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretoarii patologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Boala de reflux gastro-esofagian

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

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

Adulți

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

La pacienții cu *Helicobacter pylori*-pozitivi cu ulcere gastrice și duodenale, eradicarea bacteriei trebuie realizată prin terapie asociată. Trebuie luate în considerație ghidurile locale oficiale (de ex. recomandările naționale) privitor la rezistența bacteriană și la utilizarea și prescripția adecvată a antibioticelor. În funcție de nivelul de rezistență, se poate recomanda următoarele asocieri pentru eradicarea *Helicobacter pylori*:

a) un comprimat Nolpaza de două ori pe zi
plus 1000 mg amoxicilină de două ori pe zi
plus 500 mg claritromicină de două ori pe zi

b) un comprimat Nolpaza de două ori pe zi
plus 400 - 500 mg metronidazol (sau 500 mg tinidazol) de două ori pe zi
plus 250 - 500 mg claritromicină de două ori pe zi

c) un comprimat Nolpaza de două ori pe zi
plus 1000 mg amoxicilină de două ori pe zi
plus 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 Nolpaza trebuie administrat cu o oră înainte de masa de seară. Terapia combinată se aplică, în general, timp de 7 zile și poate fi prelungită timp de alte 7 zile, până la o durată totală de maxim două săptămâni. Dacă, pentru a asigura vindecarea ulcerelor, se indică prelungirea tratamentului cu pantoprazol, trebuie consultate recomandările privind dozele pentru ulcerale duodenale și gastrice.

Dacă terapia asociată nu este o opțiune, de exemplu dacă pacientul nu prezintă infecție cu *Helicobacter pylori*, următoarele doze se aplică în cazul monoterapiei cu Nolpaza:

Tratamentul ulcerului gastric

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

Tratamentul ulcerului duodenal

Un comprimat de Nolpaza pe zi. În cazuri individuale, doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate de Nolpaza 40 mg pe zi), în special, atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru tratarea ulcerului duodenal, de obicei, este necesară o perioadă de 2 săptămâni. Dacă aceasta nu este suficientă, vindecarea are loc, de obicei, în termen de alte 2 săptămâni.

Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice

Pentru tratarea pe termen lung a sindromului Zollinger-Ellison și a altor stări hipersecretorii patologice, pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg (2 comprimate de Nolpaza). După aceea, doza poate fi crescută sau descrescută treptat în funcție de necesități, ghidându-se după măsurătorile secreției gastrice. În cazul dozelor mai mari de 80 mg pe zi, doza va fi divizată și administrată de două ori pe zi. Este posibilă o creștere temporară a dozei peste 160 mg de pantoprazol, dar aceasta nu trebuie utilizată pe perioade mai lungi decât este necesar pentru controlul corespunzător al acidității.

Durata tratamentului sindromului Zollinger-Ellison și a altor afecțiuni hipersecretorii patologice nu este limitată și trebuie adaptată la necesitățile clinice.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol (un comprimat de 20 mg pantoprazol). Nolpaza nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienți cu disfuncție hepatică moderată spre severă, pentru că nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța Nolpaza în cazul tratamentului combinat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei. Nolpaza nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienți cu insuficiență renală, pentru că nu sunt date disponibile privind eficacitate și siguranță Nolpaza în cazul tratamentului combinat la acești pacienți.

Pacienți pediatrici

Copii sub vârsta de 12 ani

Nolpaza nu este recomandat pentru utilizarea la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza insuficienței datelor de siguranță și eficacitate pentru 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).

Terapia combinată

În cazul tratamentului combinat, trebuie respectate rezumatele caracteristicilor produselor medicale respective.

Afecțiuni maligne gastrice

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele de tumori maligne gastrice și poate întârzia diagnosticul.

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, scăderea în greutate semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) și în cazurile în care este prezent sau suspectat ulcerul gastric, trebuie exclus caracterul malign.

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

Administrarea concomitentă cu inhibitori de protează HIV

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

Influența asupra absorbției vitaminei B12

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice care necesită tratament pe termen lung, pantoprazolul, la fel ca toate celelalte medicamente antiacide, poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu deficit de vitamina B12 sau la cei care prezintă factori de risc privind malabsorbția vitaminei B12, în terapia de lungă durată, sau în cazul în care sunt observate simptomele clinice respective.

Tratament pe termen lung

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

Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii

Tratamentul cu Nolpaza 40 mg poate conduce la un risc ușor sporit de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella*, *Clostridium difficile* și *Campylobacter*.

Hipomagneziemie

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.

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. 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.

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

Fracturi osoase

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

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii 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 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).

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

Frecvență	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Aparate, sisteme și organe					
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 Hipomagnezie mie (vezi pct. 4.4) Hipocalcemie ¹ Hipokaliemie ¹

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
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețel	Modificări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări vizuale / vedere încetosată		
Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree, greață / vărsături, distensie abdominală și flatulență, constipație, xerostomie, durere și disconfort			Colita microscopica
Tulburări hepatobiliare		Creșterea concentrațiilor lor enzimelor hepatice (transaminaze, γ -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 Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4) Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice DRESS
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, de articulație radiocarpiană sau coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	Artralgie, mialgie		Spasme musculare ² .
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită tubulointerstițială (NTI) (cu posibilă progresie în insuficiența
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.

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 plasmatică, 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 gastrinemiei, proporțională cu reducerea acidității. Creșterea gastrinemiei 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 gastrinemiei 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 gastrinemiei 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 antisecretoorii, 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 chiar 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 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 nici o 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 metaboliții 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 7 până la 9 ore și valorile ASC au crescut cu un coeficient de 5-7, concentrația plasmatică maximă crescând numai ușor cu 1,5, comparativ cu subiecții sănătoși.

Vârstnici

Nu este relevantă clinic nici creșterea ușoară a valorilor ASC și C_{max} 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_{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 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 (Cmax) 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 preînțârcare (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 parturiție.

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

Macrogol 6000

Talc

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 specială 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 CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(-ELE) CERTIFICATULUI(-LOR) DE ÎNREGISTRARE

26387

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>