REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seltraz 20 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conţine pantoprazol 20 mg (sub formă de sesquihidrat de sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent (comprimat)
Comprimate gastrorezistente rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu diametrul de 5,50 mm şi grosimea de 2,90 mm, inscriptionate cu « P 20 » cu cerneală neagră pe una dintre feţe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Seltraz 20 mg este indicat la adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani pentru:
- Boala de reflux gastro-esofagian simptomatică.
- Pentru controlul pe termen lung şi prevenirea recidivării esofagitei de reflux.

Seltraz 20 mg este indicat la adulţi pentru:
- Prevenirea ulcerului gastroduodenal indus de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene neselective (AINS) la pacienţii predispuşi la acest risc care necesită tratament continuu cu AINS (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani

Boala de reflux gastro-esofagian simptomatică
Doza orală recomandată este de un comprimat Seltraz 20 mg pe zi. Simptomele sunt ameliorate, în general, într-o perioadă de 2-4 săptămâni. Dacă aceasta nu este suficientă, ameliorarea simptomelor are loc, de obicei, în termen de alte 4 săptămâni. După ameliorarea simptomelor, revenirea acestora poate fi controlată cu ajutorul unei doze de 20 mg o dată pe zi, la nevoie. În cazul în care nu se realizează un control satisfăcător al simptomelor cu tratamentul la nevoie, se poate lua în considerare o trecere la terapia continuă.

Controlul pe termen lung şi prevenirea recidivării esofagitei de reflux
Pentru controlul pe termen lung, se recomandă o doză de întreţinere de un comprimat Seltraz 20 mg pe zi, care poate fi mărită la 40 mg de pantoprazol pe zi, dacă are loc o revenire a bolii. Pentru astfel de situaţii este disponibil Seltraz 40 mg. După vindecarea recidivei, doza poate fi redusă din nou la 20 mg de pantoprazol.

Adulţi

Prevenirea ulcerului gastroduodenal indus de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene neselective (AINS) la pacienţii predispuşi la acest risc care necesită tratament continuu cu AINS.

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

Grupe speciale de pacienţi

Pacienți cu insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică gravă nu trebuie depăşită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol (vezi pct.4.4).

Pacienți cu insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Vârstnici
La pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Seltraz nu este recomandat pentru utilizarea la copii sub vârsta de 12 ani, datorită datelor limitate privind siguranţa şi eficacitatea pentru această grupă de vârstă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare
Administrare orală.
Comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite şi trebuie înghiţite întregi, cu apă, cu o oră înainte de masă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, substituenţi cu benzimidazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă enzimele hepatice trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu pantoprazol, în special în cazul utilizării pe termen lung. În cazul în care nivelul de enzime hepatice creşte, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct.4.2).

Co-administrare cu AINS
Utilizarea pantoprazol 20 mg ca tratament de prevenire a ulcerului gastroduodenal indus de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene neselective (AINS) trebuie limitată la pacienţii care necesită tratament continuu cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene neselective şi care prezintă un risc ridicat de a dezvolta complicaţii gastrointestinale. Riscul ridicat trebuie evaluat în funcţie de factorii individuali de risc, de exemplu, vârstă înaintată (> 65 ani), istoric de ulcer gastric sau duodenal sau de sângerări ale tractului gastrointestinal superior.

Tumori maligne gastrice
Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele tumorilor maligne gastrice şi poate întârzia diagnosticul. La apariţia oricărui simptom alarmant (de exemplu, pierdere semnificativă neintenţionată în greutate, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) şi când este suspectat sau prezent ulcerul gastric, trebuie exclus caracterul malign.

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

Administrarea concomitentă cu inhibitori de protează HIV
Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV, a căror absorbţie este dependentă de pH-ul intragastric acid, cum este atazanavir, din cauza reducerii semnificative a biodisponibilităţii acestora (vezi pct. 4.5).

Influenţa asupra absorbţiei vitaminei B12
Pantoprazolul, la fel ca toate celelalte medicamente antiacide, poate reduce absorbţia vitaminei B12 (cianocobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienţii cu deficit de vitamina B12 sau la cei care prezintă factori de risc privind malabsorbţia 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 depăşeşte 1 an, pacienţii trebuie ţinuţi sub supraveghere periodică.

Infecţii gastrointestinale cauzate de bacterii
Tratamentul cu pantoprazol poate duce la un risc uşor crescut de infecţii gastrointestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella* şi *Campylobacter* sau *C. difficile*.

Hipomagneziemie
Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienţii trataţi cu IPP, cum este pantoprazolul timp de cel puţin trei luni, și, în cele mai multe cazuri timp de un an. Pot să apară manifestări grave de hipomagneziemie, cum ar fi oboseală, tetanie, delir, convulsii, ameţeli şi aritmie ventriculară, dar acestea pot începe insidios şi pot să fie trecute cu vederea. Hipomagneziemia poate duce la hipocalcemie și/sau la hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienţilor afectaţi, hipomagneziemia (și hipocalcemia și/sau hipokaliemia asociate cu hipomagneziemie) s-a ameliorat după administrarea de magneziu şi întreruperea tratamentului cu IPP.

La pacienții la care se anticipează un tratament prelungit sau care utilizează IPP concomitent cu digoxină sau cu medicamente care pot determina apariția hipomagneziemiei (de exemplu diuretice), profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să aibă în vedere determinarea concentraţiilor plasmatice de magneziu înainte de începerea tratamentului cu IPP şi, periodic, în timpul tratamentului.

Fracturi osoase
Inhibitorii pompei de protoni, utilizaţi în special în doze mari şi pe perioade îndelungate (> 1 an), pot creşte uşor riscul de fractură de şold, fractură radio-carpiană şi de coloană vertebrală predominant la vârstnici sau în prezenţa altor factori de risc recunoscuţi. Studiile observaţionale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot creşte riscul global de fracturi cu 10 - 40%. O parte din această creştere se poate datora altor factori de risc. Pacienţii cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri în conformitate cu ghidurile clinice actuale şi trebuie să aibă un aport adecvat de vitamina D şi calciu.

Reacţii adverse cutanate severe (RACS)
Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) care pot avea risc sau rezultat letal, în asociere cu pantoprazolul, cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru identificarea eventualelor reacții cutanate, la momentul prescrierii.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea de pantoprazol trebuie oprită imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)
Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, în special la nivelul acelor zone ale pielii expuse la soare, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domenul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Seltraz. Apariţia 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.

Interferența cu teste de laborator
Creșterea valorilor concentraţiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Seltraz trebuie oprit temporar, pentru cel puțin 5 zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentraţiilor plasmatice ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele cu farmacocinetica de absorbţie pH-dependentă
Din cauza inhibării puternice şi de durată a secreţiei de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbţia altor medicamente, unde pH-ul gastric este un factor important al disponibilităţii orale, cum este cazul unor antifungice azole precum ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul şi alte medicamente precum erlotinibul.

Inhibitori de protează HIV
Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol şi de inhibitori de protează HIV, a căror absorbţie este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum este atazanavir, din cauza reducerii semnificative a biodisponibilităţii acestora (vezi pct. 4.4).

Dacă combinaţia de inhibitori de protează HIV cu un inhibitor de pompă de protoni este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu, încărcarea virală). Nu trebuie depășită doza de pantoprazol de 20 mg pe zi. Doza de inhibitori de protează HIV poate fi necesar să fie ajustată.

Anticoagulante cumarinice (fenprocoumonă sau warfarină)
Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau INR. Cu toate acestea, au existat rapoarte de creştere a INR şi a timpului de protrombină la pacienţi care au primit tratament IPP concomitent cu warfarină sau fenprocumonă. Creşterile INR şi a timpului de protrombină pot duce la sângerări anormale şi chiar la deces. Pacienţii trataţi cu pantoprazol şi warfarină sau fenprocumonă pot necesita monitorizarea creşterii INR şi a timpului de protrombină.

Metotrexat
Au fost raportate nivele sanguine crescute de metotrexat la unii pacienţi la care s-au utilizat concomitent doze mari de metotrexat (de exemplu 300 mg) şi inhibitori de pompă de protoni.Prin urmare, în schemele de tratament în care sunt utilizate doze mari de metotrexat, de exemplu cancer şi psoriazis, poate fi necesar să se ia în considerare o întrerupere temporară a utilizării de pantoprazol.

Alte studii privind interacţiunile
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 interacţiunile cu medicamente metabolizate pe aceleaşi căi, precum carbamazepina, diazepamul, glibenclamida, nifedipina şi contraceptivele orale care conţin levonorgestrel şi etinilestradiol nu au indicat interacţiuni clinice semnificative.

O interacţiune a pantoprazolului cu alte medicamente sau compuşi care sunt metabolizaţi utilizând acelaşi sistem de enzime, nu poate fi exclusă.

Rezultatele unei serii de studii privind interacţiunile au demonstrat că pantoprazolul nu afectează metabolizarea substanţelor active metabolizate de CYP1A2 (precum cafeina, teofilina), CYP2C9 (precum piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), CYP2D6 (precum metoprololul), CYP2E1 (precum etanolul) sau nu interferă cu absorbţia digoxinei asociată cu p-glicoproteina.

Nu au fost semnalate niciun fel de interacţiuni cu antiacidele administrate concomitent.

Au fost, de asemenea, realizate studii privind interacţiunile la administrarea concomitentă a pantoprazolului cu anumite antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu au fost observate niciun fel de interacţiuni clinic relevante.

Medicamentele care inhibă sau induc CYP2C19:

Inhibitori ai CYP2C19, cum este fluvoxamina pot creşte expunerea sistemică a pantoprazolului. Trebuie luată în considerare reducerea dozei pentru pacienţii trataţi pe termen lung cu doze mari de pantoprazol sau la cei cu insuficienţă hepatică.

Inductorii de enzime care afectează CYP2C19 şi CYP3A4, cum sunt rifampicina şi sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentraţiile plasmatice ale IPP care sunt metabolizate prin aceste sisteme de enzime.

Interacțiuni între medicament și analizele de laborator
Au fost raportate cazuri de rezultate fals pozitive la unele teste de screening din urină pentru tetrahidrocanabinol (THC) la pacienții cărora li s-a administrat pantoprazol. Trebuie avută în vedere o metodă de confirmare alternativă pentru verificarea rezultatelor pozitive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
O cantitate moderată de date privind femeile gravide (între 300-1000 rezultate obținute din sarcini) nu indică malformaţii sau toxicitate feto/neonatală la pantoprazol.
Studiile efectuate pe animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct.5.3).
Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea de Seltraz în timpul sarcinii.

Alăptarea
Studiile efectuate pe animale au demonstrat excreţia de pantoprazol în laptele matern. Nu există informaţii suficiente privind excreţia de pantoprazol în laptele uman, dar a fost raportată excreţia în laptele matern uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuţi/sugari. De aceea o decizie cu privire la continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea terapiei cu Seltraz trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil şi beneficiile terapiei cu Seltraz pentru mamă.

Fertilitatea
Nu a existat nici o dovadă de afectare a fertilității în urma administrării de pantoprazol în studiile pe animale (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 o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.
Pot apărea reacţii adverse la medicament precum senzaţia de ameţeală şi tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă pacientul prezintă aceste simptome, acesta trebuie să întrerupă activităţile care presupun conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 5 % dintre pacienţi pot manifesta reacţii adverse la medicament (RAM).

Tabelul de mai jos prezintă reacţiile adverse raportate la utilizarea de pantoprazol, acestea sunt prezentate în următoarea ordine a frecvenţei:
Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru toate reacţiile adverse raportate în experienţa ulterioară punerii pe piaţă, nu este posibilă aplicarea unui criteriu de frecvenţă şi astfel, acestea sunt menţionate ca având o frecvenţă „necunoscută”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1. Reacţii adverse observate în timpul studiilor clinice cu pantoprazol şi în experienţa ulterioară punerii pe piaţă.

Frecvenţă / **Clasă de sisteme de organe**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Necunoscute**
Tulburări hematologice şi limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie; Leucopenie, Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (inclusiv reacţii anafilactice şi şoc anafilactic)		
Tulburări metabolice şi de nutriţie			Hiperlipidemii şi creşteri ale valorilor serice ale lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări de greutate corporală		Hiponatremie; Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); Hipocalcemie [(1)]; Hipokaliemie[(1)]
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Depresie (şi toate simptomele de agravare asociate)	Dezorientare (şi toate simptomele de agravare asociate)	Halucinaţii; Confuzie (în special la pacienţii predispuşi,

Frecvenţă / Clasă de sisteme de organe	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscute
					precum şi agravarea acestor simptome în cazul preexistenţei lor)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; Ameţeală	Disgeuzie		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere/vedere înceţoşată		
Tulburări gastrointestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; Greaţă/vărsături; Distensie abdominală şi balonare; Constipaţie; Xerostomie; Durere şi Disconfort în zona abdominală			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Valori serice crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze, γ-GT)	Valori serice crescute de bilirubină		Leziuni hepatocelulare; Icter; Insuficienţă hepatocelulară
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Eczeme / exantem / erupţii; Prurit	Urticarie; Angioedem		Sindromul Stevens-Johnson; Sindromul Lyell (NET); Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS); Eritem polimorf; Fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4)
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Fractură de şold, fractură radio-carpiană sau a coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)	Artralgie; Mialgie		Spasm muscular (2)
Tulburări renale şi urinare					Nefrită tubulo-interstiţială (NTI) (cu progresie posibilă la

Frecvenţă / Clasă de sisteme de organe	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscute
					insuficienţă renală)
Tulburări ale aparatului genital şi sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Astenie, oboseală şi indispoziţie	Creşterea temperaturii corporale; Edem periferic		

(1) Hipocalcemie și/sau hipokaliemie pot fi asociate cu apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)
(2)Spasm muscular - consecinţă a tulburărilor electrolitice

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun simptom de supradozaj la om.
Dozele de până la 240 mg administrate intravenos într-un interval de 2 minute au fost bine tolerate.
Deoarece pantoprazolul este puternic legat de proteine, acesta nu este uşor dializabil.

În caz de supradoză cu semne clinice de intoxicaţie, în afară de tratament simptomatic şi suportiv, nu există recomandări terapeutice specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC02

Mecanism de acţiune
Pantoprazolul este un substitut al benzimidazolului care inhibă secreţia de acid hidrocloric în stomac prin blocarea specifică asupra pompelor de protoni ale celulelor parietale.

Pantoprazolul este transformat în forma sa activă în mediul acid din împrejmuirea celulelor parietale unde va inhiba enzima H+, K+-ATP-azei, adică etapa finală a producţiei de acid hidrocloric din stomac. Inhibarea este dependentă de doză şi afectează atât secreţia bazală cât şi pe cea stimulată de acid. La majoritatea pacienţilor, eliminarea simptomelor are loc în termen de 2 săptămâni. Ca şi în cazul altor inhibitori de pompă de protoni şi al inhibitorilor receptorilor H2, tratamentul cu pantoprazol reduce aciditatea din stomac şi ca urmare provoacă o creştere a nivelului de gastrină, proporţional cu reducerea nivelului de aciditate. Creşterea nivelului de gastrină este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzima distală faţă de nivelul receptor al celulei, acesta poate inhiba secreţia de acid hidrocloric în mod independent de stimularea provocată de alte substanţe (acetilcolină,

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

Efecte farmacodinamice

Valorile gastrinei a jeun cresc sub influenţa pantoprazolului. La utilizarea pe termen scurt, în majoritatea cazurilor aceste valori nu depăşesc limita superioară normală. În timpul unui tratament pe termen lung, nivelurile de gastrină se dublează, în cele mai multe cazuri. Cu toate acestea, o mărire excesivă apare numai în cazuri izolate. Ca urmare, în timpul unui tratament de lungă durată o creştere uşoară spre moderată a numărului de celule endocrine (ECL) din stomac se constată într-un număr mic de situaţii (de la hiperplazie simplă la hiperplazie adenomatoidă). Totuşi, conform studiilor efectuate până în prezent, nu a fost constatată formarea de precursori carcinoizi (hiperplazie atipică) sau carcinoizi gastrici la oameni, după cum s-a descoperit în cadrul experimentelor efectuate pe animale (vezi punctul 5.3.).

Conform rezultatelor studiilor efectuate pe animale, nu se poate exclude influenţa unui tratament de lungă durată cu pantoprazol, de peste un an, asupra parametrilor endocrini ai tiroidei.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentraţia plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentraţiilor plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentraţiilor 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

Absorbţie
Pantoprazol este absorbit rapid şi concentraţia maximă în plasmă este obţinută după o singură doză orală de 20 mg. În medie, concentraţiile maxime în ser, de aproximativ 1-1,5 µg/ml, se obţin la circa 2,0 ore – 2,5 ore după administrare şi aceste valori rămân constante după administrări multiple.

Farmacocinetica nu variază după administrarea unei doze unice sau repetate. În intervalul de dozare cuprins între 10 şi 80 mg, cinetica plasmatică a pantoprazolului este liniară atât după administrarea orală, cât şi după cea intravenoasă.

S-a constatat că biodisponibilitatea absolută obţinută dintr-un comprimat este de aproximativ 77 %. Ingestia concomitentă de alimente nu influenţează valoarea ASC, concentraţia serică maximă, şi în consecinţă, biodisponibilitatea. Prin ingestia concomitentă de alimente va creşte doar variabilitatea perioadei de absorbţie.

Distribuţie
Legarea pantoprazolului de proteinele serice este de aproximativ 98 %. Volumul de distribuţie este de aproximativ 0,15 l/kg

Metabolizare
Substanţa este metabolizată aproape exclusiv în ficat. Principala cale de metabolizare este demetilarea de către CYP2C19, cu o conjugare ulterioară cu sulfatul, iar printre celelalte căi de metabolizare se numără oxidarea de către CYP3A4.

Eliminare
Timpul de înjumătăţire final este de aproximativ 1 oră, iar clearance-ul este de circa 0,1 l/h/kg. Au existat câteva cazuri de eliminare întârziată la unii subiecţi. Din cauza legăturii specifice a

pantoprazolului cu pompele de protoni din celula parietală, timpul de înjumătăţire a eliminării nu este corelat cu o durată de acţiune mult mai lungă (inhibarea secreţiei de acid).

Eliminarea renală reprezintă principala cale de excreţie (aproximativ 80 %) pentru metaboliţii pantoprazolului, restul fiind excretat prin fecale. Principalul metabolit existent atât în ser, cât şi în urină, este desmetilpantoprazolul, care se conjugă cu sulfatul. Timpul de înjumătăţire al principalului metabolit (aproximativ 1,5 ore) nu este mai mare decât cel al pantoprazolului.

Grupuri speciale de pacienţi

Metabolizatori slabi
Aproximativ 3 % din populaţia europeană prezintă un deficit funcţional al enzimei CYP2C19 şi aceste persoane au fost identificate ca metabolizatori slabi. La aceşti pacienţi, metabolizarea pantoprazolului este catalizată probabil în principal de CYP3A4. După administrarea unei doze unice de pantoprazol de 40 mg, aria medie de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii slabi decât la subiecţii cu enzima CYP2C19 funcţională (metabolizator activ). Valorile medii ale concentraţiilor plasmatice maxime au crescut cu aproximativ 60 %. Aceste constatări nu au afectat dozarea pantoprazolului.

Insuficienţă renală
Nu este recomandată reducerea dozei când pantoprazolul este administrat la pacienţi cu insuficienţă renală (inclusiv pacienţi trataţi prin dializă). Ca şi în cazul subiecţilor sănătoşi, timpul de înjumătăţire al pantoprazolului este scurt şi în această situaţie. Pantoprazolul va fi dializat numai în cantităţi foarte reduse. Deşi principalul metabolit are un timp de înjumătăţire întârziat într-o proporţie moderată (2 – 3 ore), excreţia este totuşi rapidă şi astfel nu are loc acumularea.

Insuficienţă hepatică
Deşi pentru pacienţii cu ciroză hepatică (clasele Child A şi B) valorile de înjumătăţire cresc până la 3 - 6 ore şi valorile ASC se măresc cu un coeficient cuprins între 3 şi 5, concentraţia serică maximă este doar uşor mărită cu un coeficient de 1,3 în comparaţie cu subiecţii sănătoşi.

Vârstnici
O uşoară creştere a valorilor ASC şi C_{max} la voluntarii în vârstă faţă de subiecţii mai tineri nu este nici ea relevantă din punct de vedere clinic.

Copii şi adolescenţi
După administrarea orală a unor doze unice de 20 sau 40 mg de pantoprazol la copii cu vârste cuprinse între 5 şi 16 ani, valorile ASC şi C_{max} se situau în intervalul corespunzător valorilor de la adulţi.

După administrarea intravenoasă a unor doze unice de 0,8 sau 1,6 mg/kg de pantoprazol la copii cu vârste cuprinse între 2 şi 16 ani nu s-a constatat nicio asociere semnificativă între clearance-ul pantoprazolului şi vârstă sau greutatea corporală. Valoarea ASC şi volumul de distribuţie au fost conforme cu datele obţinute la adulţi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi genotoxicitatea.

În cadrul unor studii cu durata de de 2 ani privind carcinogenitatea efectuate pe şobolani au fost identificate neoplasme neuroendocrine. În plus, în prestomacul şobolanilor s-au găsit papiloame cu celule scuamoase. Mecanismul care duce la formarea carcinoizilor gastrici prin benzimidazoli substituiţi a fost investigat cu atenţie şi duce la concluzia că aceasta este o reacţie secundară la nivelurile extrem de ridicate de gastrină serică care apar la şobolani în timpul tratamentului cronic cu doze mari.

În timpul studiilor cu durata de doi ani efectuate pe rozătoare s-a observat un număr ridicat de tumori hepatice la şobolani şi la femelele de şoareci şi au fost interpretate ca fiind rezultatul unei rate metabolice înalte a pantoprazolului în ficat.

În cadrul unui studiu cu durata de 2 ani s-a observat o uşoară creştere a modificărilor neoplastice ale tiroidei în grupul şobolanilor care au primit cea mai mare doză (200 mg/kg). Incidenţa acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol în descompunerea tiroxinei în ficatul şobolanilor. Nu se aşteaptă efecte secundare asupra glandelor tiroide deoarece doza terapeutică la om este scăzută.

În cadrul unui studiu peri-postnatal asupra funcției de reproducere, efectuat la șobolani, conceput în scopul evaluării dezvoltării osoase, au fost observate semne de toxicitate la pui (mortalitate, greutate corporală medie mai redusă, creștere medie mai redusă a greutății corporale și creștere osoasă redusă) la expuneri (C_{max}) de aproximativ 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om. Până la finalul fazei de recuperare, parametrii osoși au fost similari în toate grupurile, iar greutățile corporale au prezentat de asemenea o tendință de reversibilitate după o perioadă de recuperare fără administrarea medicamentului. Mortalitatea crescută a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de înțărcare (vârsta până la 21 zile), ceea ce se estimează că ar corespunde vârstei de până la 2 ani la sugari. Relevanța acestei constatări pentru copii și adolescenți nu este clară. Un studiu peri-postnatal anterior efectuat la șobolani, cu doze ușor mai scăzute, nu a relevat efecte adverse la doze de 3 mg/kg comparativ cu o doză redusă de 5 mg/kg în acest studiu.

Investigaţiile nu au evidenţiat dovezi cu privire la afectarea fertilităţii sau efecte teratogene.

S-a studiat penetrarea placentei la şobolan şi s-a descoperit că aceasta sporeşte odată cu avansarea gestaţiei. Ca urmare, concentraţia de pantoprazol la fetus creşte cu puţin înainte de naştere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu
manitol
carbonat de sodiu
crospovidonă
hidroxipropilceluloză
talc
stearat de calciu;

Barieră de acoperire
Zein F 4000
copolimer de acid metacrilic-etilacrilat

Strat gastrorezistent (acoperire enterică)
copolimer de acid metacrilic-etilacrilat (1:1)
trietilcitrat
dioxid de titan (E 171)
talc

Film
Opadry yellow OY-52945 care conține:
hipromeloză 2910-5Cp (E 464)
dioxid de titan (E 171)
polietilienglicol 400
oxid galben de fer (E 172)

Cerneală de inscripționare
Opacode Black S-1-17823 care conține:
Shellac glaze 45%
oxid negru de fer (E 172)
hidroxid de amoniu 28%.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Str. Daniel Danielopolu, 30-32, etaj 5, spaţiul 1, Sector 1
Bucureşti, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16939/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2026