

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Controloc 40 mg comprimate gastro-rezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastro-rezistent conține pantoprazol 40 mg (sub formă de sesquihidrat de sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastro-rezistent (comprimat).

Comprimat filmat oval biconvex, de culoare galbenă, inscripționat cu cerneală maro cu textul „P40” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Controloc 40 mg este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani pentru:

– Esofagită de reflux.

Controloc 40 mg este indicat la adulți pentru:

- Eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în combinație cu tratament antibiotic adecvat la pacienți cu ulcere asociate cu *H. pylori*.
- Ulcer gastric și duodenal.
- Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Esofagită de reflux

Un comprimat de Controloc 40 mg pe zi. În unele cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate de Controloc 40 mg 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 ulcer gastric și duodenal, care prezintă *H. pylori*, eradicarea microbului se poate realiza cu ajutorul unei terapii combinate. Trebuie luate în considerație ghidurile locale oficiale (de exemplu

recomandările naționale) privitor la rezistența bacteriană și la utilizarea și prescripția adecvată a antibioticelor. În funcție de nivelul de rezistență, pentru eradicarea infecțiilor cu *H. pylori* pot fi recomandate următoarele combinații:

- a) câte un comprimat de Controloc 40 mg de două ori pe zi
+ 1000 mg amoxicilină de două ori pe zi
+ 500 mg claritromicină de două ori pe zi
- b) câte un comprimat de Controloc 40 mg de două ori pe zi
+ 400 - 500 mg metronidazol (sau 500 mg tinidazol), de două ori pe zi
+ 250 - 500 mg claritromicină, de două ori pe zi
- c) câte un comprimat de Controloc 40 mg de două ori pe zi
+ 1000 mg amoxicilină, de două ori pe zi
+ 400 - 500 mg metronidazol (sau 500 mg tinidazol), de două ori pe zi

În terapia combinată pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*, cel de-al doilea comprimat de Controloc 40 mg 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 ulcerile duodenale și gastrice.

Dacă terapia combinată nu reprezintă o opțiune, de exemplu dacă pacientul nu prezintă infecție cu *H. pylori*, pentru monoterapia cu Controloc 40 mg se aplică următoarele indicații:

Tratamentul ulcerului gastric

Un comprimat de Controloc 40 mg pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate de Controloc 40 mg 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 Controloc 40 mg pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate de Controloc 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-și înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg (2 comprimate de Controloc 40 mg). Ulterior, titrarea dozei poate fi efectuată prin creșterea sau reducerea acesteia, în funcție de necesități, utilizându-se ca reper măsurătorile secrețiilor de acid gastric. În cazul dozelor zilnice de peste 80 mg, acestea trebuie împărțite și administrate în două tranșe în fiecare zi. Este posibilă o creștere temporară a dozei la peste 160 mg de pantoprazol, dar aceasta nu trebuie aplicată pe perioade mai lungi decât este necesar pentru controlul corespunzător al acidității.

Durata tratamentului în cazul sindromului Zollinger-Ellison și al altor stări hipersecretorii patologice nu este limitată și trebuie adaptată în funcție de necesitățile clinice.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică gravă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol (un comprimat de 20 mg pantoprazol). Controloc nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu disfuncție hepatică moderată spre severă, pentru că nu există date

curente de eficacitate și siguranță despre Controloc în tratamentul combinat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Controloc nu trebuie utilizat în tratamentul combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienții cu insuficiență renală, pentru că nu există date curente de eficacitate și siguranță despre Controloc în tratamentul combinat la acești pacienți (vezi pct.5.2).

Pacienți vârstnici

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

Copii sub vârsta de 12 ani

Controloc nu este recomandat pentru utilizare la copii sub vârsta de 12 ani din cauza insuficienței datelor de siguranță și de eficacitate pentru această grupă de vârstă (vezi pct.5.2).

Mod de administrare

Administrare orală

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

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

Tratamentul combinat

În cazul tratamentului combinat trebuie studiat rezumatul caracteristicilor produsului al respectivului medicament.

Tumori maligne gastrice

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele unei tumori maligne gastrice și poate întârzia diagnosticul. La apariția oricărui simptom alarmant (de exemplu, pierdere semnificativă neintenționată în greutate, vărsături recurente, disfagie, hematemă, anemie sau melenă) și când este suspectat sau prezent 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

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția este dependentă de pH-ul acid intra-gastric, cum este atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității sale (vezi pct. 4.5).

Influența asupra absorbției vitaminei B12

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice care cer 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 ținuți sub supraveghere periodică.

Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii

Tratamentul cu Controloc poate conduce la un risc ușor sporit de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

Hipomagneziemie

S-a raportat apariția rară de hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), precum pantoprazol, timp de cel puțin trei luni și în majoritatea cazurilor timp de un an. Pot apărea manifestări grave ale hipomagneziemiei precum fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli, aritmii ventriculare, însă aceste manifestări pot avea debut insidios și pot fi trecute cu vederea. Hipomagneziemia poate duce la hipocalcemie și/sau la hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La pacienții cei mai afectați, în majoritatea cazurilor, simptomele de hipomagneziemie (și hipocalcemia și/sau hipokaliemia asociate cu hipomagneziemie) s-au ameliorat după începerea tratamentului cu magneziu și încetarea administrării de IPP.

În cazul pacienților la care se anticipează un tratament de lungă durată sau 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 de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă leziunile apar, în special pe suprafețele de piele expuse la soare, și dacă sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să caute ajutor medical imediat, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Controloc. Apariția LECS după un tratament prealabil cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul apariției LECS în cadrul administrării altor inhibitori de pompă de protoni.

Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Controloc trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor 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.

Controloc conține Sodiu

Acest medicament conține sub 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, astfel putând fi considerat „lipsit de sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente cu proprietăți farmacocinetice de absorbție pH-dependente

Din cauza inhibării puternice și de durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbția altor medicamente unde pH-ul gastric este un factor important al disponibilității orale, cum este cazul unor antifungice azole precum ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente precum erlotinibul.

Inhibitori de protează anti-HIV

Administrarea concomitentă de pantoprazol nu este recomandată cu inhibitori de protează, a căror absorbție este dependentă de pH-ul acid intra-gastric, așa cum este atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității lor (vezi pct. 4.4).

Dacă această combinație a inhibitorilor de protează anti-HIV cu inhibitori de pompă de protoni este considerată absolut necesară, atunci se recomandă monitorizare clinică atentă (cum ar fi încărcătura virală). Nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol. Doza de inhibitor de protează anti-HIV poate necesita ajustare.

Anticoagulante cumarinice (phenprocoumon sau warfarină)

Administrarea concomitentă a pantoprazolului cu warfarină sau phenprocoumon nu a afectat farmacocinetica warfarinei, phenprocoumonului sau INR. Totuși au fost raportate cazuri de creștere a INR-ului și a timpului de protrombină la pacienți care au primit IPP concomitent cu warfarină sau phenprocoumon. Creșterile INR-ului și a timpului de protrombină poate duce la sângerare anormală și chiar deces. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau phenprocoumon pot necesita monitorizarea creșterii INR-ului și a timpului de protrombină.

Metotrexat

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

Alte studii privind interacțiunile

Pantoprazolul este metabolizat în mare parte la nivelul ficatului, prin intermediul sistemului enzimatic citocrom P450. Principala cale de metabolizare este demetilarea de către CYP2C19, iar printre celelalte căi de metabolizare se numără oxidarea de către CYP3A4.

Studiile privind interacțiunile cu medicamente metabolizate pe aceleași căi, precum carbamazepina, diazepamul, glibenclamida, nifedipinul și contraceptivele orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol nu au indicat interacțiuni clinice semnificative.

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

Rezultatele unei serii de studii privind interacțiunile au demonstrat că pantoprazolul nu realizează metabolizarea substanțelor active metabolizate de CYP1A2 (precum cafeina, teofilina), CYP2C9 (precum piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), CYP2D6 (precum metoprololul), CYP2E1 (precum etanolul) sau nu interferează cu absorbția digoxinei asociată cu p-glicoproteina.

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

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

Medicamente care inhibă sau induc CYP2C19:

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

Inductorii enzimatici care afectează CYP2C19 și CYP3A4, cum este rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatice a IPP care sunt metabolizați prin aceste sisteme enzimatic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O sumă moderată de date privind femeile gravide (între 300-1000 rezultate obținute din sarcini) nu indică risc de malformații sau toxicitate fetală / neonatală la utilizarea de pantoprazol.

Studiile efectuate pe animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, este preferabil a se evita utilizarea Controloc în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile efectuate la animale au demonstrat excreția de pantoprazol în laptele matern. Nu există informații suficiente privind excreția pantoprazolului în laptele matern uman dar a fost raportată excreția în laptele matern uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți / copii. Ca urmare, o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea/ abținerea de la terapia cu Controloc trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei cu Controloc pentru mamă.

Fertilitatea

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

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

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

Pot apărea reacții adverse la medicament precum senzația de amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă pacientul prezintă aceste simptome, acesta trebuie să întrerupă activitățile care presupun conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 5 % dintre pacienți pot manifesta reacții adverse la medicament (RAM).

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate la utilizarea de pantoprazol, acestea sunt prezentate în următoarea ordine a frecvenței:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$); foarte rare ($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Pentru toate reacțiile adverse raportate în experiența ulterioară punerii pe piață, nu este posibilă aplicarea unui criteriu de frecvență și astfel, acestea sunt menționate ca având o frecvență „necunoscută”.

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

Tabelul 1. Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu pantoprazol și în experiența ulterioară punerii pe piață.

Frecvență Clasă de sisteme de organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie; Leucopenie; Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemii și creșteri ale nivelului de lipide (trigliceride, colesterol); modificări de greutate corporală		Hiponatremie Hipomagnezemie (vezi pct. 4.4); Hipocalcemie ⁽¹⁾ ; Hipopotasemie ⁽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 predispuși, precum și agravarea acestor simptome în cazul preexistenței lor)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; Amețeală	Modificări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere / vedere încețoșată		
Tulburări gastrointestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; greață / vărsături; Distensie abdominală și balonare; Constipație; Senzație de gură uscată; Durere și disconfort în zona abdominală			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Nivel ridicat de enzime	Nivel ridicat de bilirubină		Leziuni hepatocelulare;

Frecvență Clasă de sisteme de organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		hepatice (transaminaze, γ -GT)			Icter; Insuficiență hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eczeme / exantem / erupții; Prurit	Urticarie; Angioedem		Sindromul Stevens-Johnson; Sindromul Lyell; Eritem multi- form; Fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4); Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
Afecțiuni musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4).	Artralgie; Mialgie		Spasm muscular ⁽²⁾
Tulburări renale și urinare					Nefrită tubulo- interstițială (NTI) (cu posibilă progresie către insuficiență renală)
Tulburări ale aparaturii genital și sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, oboseală și indispoziție	Creșterea temperaturii corporale; Edem periferic		

1. Hipocalcemia și/sau hipokaliemia pot fi asociate cu apariția hipomagnezemie (vezi pct. 4.4)

2. Spasm muscular ca o consecință a tulburării electrolitice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un 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 ușor dializabil.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un substitut al benzimidazolului care inhibă secreția 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 împrejurimea celulelor parietale unde va inhiba enzima H⁺, K⁺-ATPazei, adică etapa finală a producției de acid hidrocloric din stomac. Inhibarea este dependentă de doză și afectează atât secreția bazală cât și pe cea stimulată de acid. La majoritatea pacienților, eliminarea simptomelor are loc în termen de 2 săptămâni. Ca și în cazul altor inhibitori de pompă de protoni și al inhibitorilor receptorilor H₂, tratamentul cu pantoprazol reduce aciditatea din stomac și ca urmare provoacă o creștere a nivelului de gastrină, proporțional cu reducerea nivelului de aciditate. Creșterea nivelului de gastrină este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzima distală față de nivelul receptor al celulei, acesta poate inhiba secreția de acid hidrocloric în mod independent de stimularea provocată de alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este același indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

Efecte farmacodinamice

Valorile gastrinei a jeun cresc sub influența pantoprazolului. La utilizarea pe termen scurt, în majoritatea cazurilor aceste valori nu depășesc 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 creștere ușoară spre moderată a numărului de celule endocrine (ECL) din stomac se constată într-un număr mic de situații (de la hiperplazie simplă la hiperplazie adenomatoidă). Totuși, 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 pct.5.3.).

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

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatică ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatică ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pantoprazol este absorbit rapid și concentrația maximă în plasmă este obținută după o singură doză orală de 40 mg. În medie, concentrațiile maxime în ser, de aproximativ 2-3 μg/ml, se obțin la circa 2,5 h după administrare și aceste valori rămân constante după administrări multiple.

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

S-a constatat că biodisponibilitatea absolută obținută dintr-un comprimat este de aproximativ 77 %. Ingestia concomitentă de alimente nu influențează valoarea ASC, concentrația serică maximă, și în consecință, biodisponibilitatea. Prin ingestia concomitentă de alimente va crește doar variabilitatea perioadei de absorbție.

Distribuție

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

Metabolizare

Substanța este metabolizată aproape exclusiv 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. Timpul de înjumătățire 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 subiecți. Din cauza legăturii specifice a pantoprazolului cu pompele de protoni din celula parietală, timpul de înjumătățire a eliminării nu este corelat cu o durată de acțiune mult mai lungă (inhibarea secreției de acid).

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

Grupe speciale de pacienți

Metabolizatori lenți

Aproximativ 3 % din populația europeană prezintă un deficit funcțional al enzimei CYP2C19 și aceste persoane au fost identificate ca metabolizatori slab. La acești pacienți, metabolizarea pantoprazolului este catalizată probabil în principal de CYP3A4. După administrarea unei doze unice de pantoprazol de 40 mg, aria medie de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii slabi decât la subiecții cu enzima CYP2C19 funcțională (metabolizator activ). Valorile medii ale concentrațiilor plasmatică maxime au crescut cu aproximativ 60 %. Aceste constatări nu au afectat dozarea pantoprazolului.

Insuficiența renală

Nu este recomandată reducerea dozei când pantoprazolul este administrat la pacienți cu insuficiență renală (inclusiv pacienți tratați prin dializă). Ca și în cazul subiecților sănătoși, timpul de înjumătățire al pantoprazolului este scurt și în această situație. Pantoprazolul va fi dializat numai în cantități foarte reduse. Cu toate că, principalul metabolit are un timp de înjumătățire întârziat într-o proporție moderată (2 – 3 h), excreția este totuși rapidă și astfel nu are loc acumularea.

Insuficiența hepatică

Cu toate că, pentru pacienții cu ciroză hepatică (clasele Child A și B) valorile de înjumătățire cresc până la 7 - 9 h și valorile ASC se măresc cu un coeficient cuprins între 5 și 7, concentrația serică maximă este doar ușor mărită cu un coeficient de 1,5 în comparație cu subiecții sănătoși.

Pacienți vârstnici

O ușoară creștere a valorilor ASC și C_{max} la voluntarii în vârstă față de subiecții mai tineri nu este nici ea relevantă din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În cadrul unor studii cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea efectuate pe șobolani au fost identificate neoplasme neuroendocrine. În plus, în prestomacul șobolanilor s-au găsit papiloame cu celule scuamoase. Mecanismul care duce la formarea carcinoizilor gastrici prin benzimidazoli substituiți a fost investigat cu atenție și duce la concluzia că aceasta este o reacție secundară la nivelurile extrem de ridicate de gastrină serică care apar la șobolani 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 șobolani și la femelele de șoareci și 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 ușoară creștere a modificărilor neoplastice ale tiroidei în grupul șobolanilor care au primit cea mai mare doză (200 mg/kg). Incidența acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol în descompunerea tiroxinei în ficatul șobolanilor. Nu se așteaptă efecte secundare asupra glandelor tiroide deoarece doza terapeutică la om este scăzută.

În 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 greutatei 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 greutatea corporală 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 înțărare (vârsta până la 21 zile), ceea ce se estimează că ar corespunde vârstei de până la 2 ani la sugari. Relevanța acestei constatări pentru populația pediatrică 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.

Investigațiile nu au evidențiat dovezi cu privire la fertilitate redusă sau efecte teratogenice.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Carbonat de sodiu anhidru
Manitol (E421)
Crospovidonă
Povidonă K 90
Stearat de calciu

Strat superficial:

Hipromeloză 2910
Povidonă K 25
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Propilenglicol
Copolimer de etilacrilat și acid metacrilic (1:1)
Polisorbat 80
Lauril sulfat de sodiu
Trietil citrat

Cerneală de inscripționare:

Shellac
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid negru de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Amoniac concentrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere:

3 ani

Flacoane:

3 ani.

După prima deschidere: 100 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD cu capac din PEJD a 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, comprimate gastro-rezistente

Flacoane din PEÎD cu capac din PEJD a 50, 90, 100, 140, 140 (10x14), 150 (10x15) sau 700 (5x140) comprimate gastro-rezistente, ambalaje pentru uz spitalicesc

Cutie de carton cu blister din Al/Al fără ranforsare sau cu blister din Al/Al cu ranforsare din carton a 7, 10, 14, 15, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98(2x49), 100, 112 sau 168 comprimate gastro-rezistente.

Cutie de carton cu blister din Al/Al fără ranforsare sau cu blister din Al/Al cu ranforsare din carton a 50, 90, 100, 140, 50 (50x1), 140(10x14), 150(10x15), 500 sau 700(5x140) comprimate gastro-rezistente, ambalaj pentru uz spitalicesc.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda GmbH
Byk Gulden Strasse 2, D-78467 Konstanz,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4631/2012/01-73

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 1997
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Nationale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>