

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dicarbocalm Control 20 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 20 mg (sub formă de pantoprazol sodic sesquihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut: maltitol 38,425 mg, lecitină din soia 0,345 mg (derivată din ulei de soia) și maxim 1,84 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimate gastrorezistente ovale, de culoare galbenă, cu dimensiuni de aproximativ 8,2 x 4,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de scurtă durată al simptomelor bolii de reflux gastro-esofagian (de exemplu pirozis, regurgitație acidă) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 20 mg pantoprazol (un comprimat) pe zi.

Este posibil să fie necesară administrarea comprimatelor timp de 2-3 zile consecutive pentru a obține ameliorarea simptomelor. După ameliorarea completă a simptomelor, tratamentul trebuie întrerupt. În absența recomandărilor medicului, tratamentul nu trebuie să depășească durata de 4 săptămâni.

Dacă după 2 săptămâni de tratament continuu nu se obține ameliorarea simptomelor, pacientul trebuie îndrumat să se adreseze unui medic.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Dicarbocalm Control nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Dicarbocalm Control 20 mg comprimate gastrorezistente nu trebuie mestecat sau zdrobit și comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă, înainte de masă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, benzimidazoli substituiți, arahide, soia sau la oricare dintre ceilalți excipienți enumerați la pct. 6.1.

Nu este recomandată administrarea concomitentă de Dicarbocalm Control cu inhibitori de protează HIV, a căror absorbție depinde de pH-ul acid intragastric, cum sunt atazanavir, nelfinavir, din cauza reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze unui medic în cazul în care:

- Au avut scădere ponderală neintenționată, anemie, sângerări gastro-intestinale, disfagie, vărsături persistente sau vărsături sanghinolente, deoarece poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul unei afecțiuni severe. În aceste cazuri, trebuie exclusă prezența unei afecțiuni maligne.
- Au avut anterior ulcer gastric sau o intervenție chirurgicală gastro-intestinală.
- Se află sub tratament simptomatic continuu pentru indigestie sau pirozis de 4 sau mai multe săptămâni.
- Au icter, insuficiență hepatică sau boală hepatică.
- Au orice altă afecțiune gravă care afectează starea generală.
- Au vârsta peste 55 de ani și simptome nou apărute sau recent modificate.

Pacienții cu simptome recurente pe termen lung de indigestie sau pirozis, trebuie să fie examinați de medic la intervale regulate. În special, pacienții cu vârsta peste 55 de ani care iau zilnic orice medicament care se eliberează fără prescripție medicală pentru indigestie sau pirozis, trebuie să informeze farmacistul sau medicul.

Pacienții nu trebuie să utilizeze concomitent un alt inhibitor de pompă de protoni sau antagonist de receptori H₂.

Pacienții trebuie să se adreseze medicului înainte de a lua acest medicament dacă urmează să li se efectueze o endoscopie sau un test respirator cu uree.

Pacienții trebuie informați că comprimatele nu sunt destinate pentru a oferi ameliorare imediată a simptomelor.

Pacienții pot începe să observe ameliorarea simptomelor după aproximativ o zi de tratament cu pantoprazol, dar poate fi necesar să urmeze tratamentul pentru 7 zile consecutive pentru a se obține controlul complet al pirozisului. Pacienții nu trebuie să utilizeze pantoprazolul ca pe un medicament preventiv.

Infecții bacteriene gastrointestinale

Scăderea acidității gastrice de orice cauză – inclusiv administrarea de inhibitori de pompă de protoni – crește numărul bacteriilor prezente în mod normal la nivelul tractului gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente care scad aciditatea duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella*, *Campylobacter* sau *Clostridium Difficile*.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Dicarbocalm Control. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacțiile adverse cutanate severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), sindromul Lyell, care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, precum și reacțiile la medicament cu eozinofilie și simptome

sistemice (DRESS), au fost raportate în timpul tratamentului cu pantoprazol. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele manifestărilor cutanate grave și monitorizați atent. În cazul în care se observă apariția RACS, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Sindrom Kounis

Au fost raportate cazuri de sindrom Kounis, o reacție alergică gravă care poate duce la infarct miocardic și deces, în asociere cu pantoprazol (vezi pct. 4.8). Simptomele pot include durere la nivelul pieptului, apărută în asociere cu o reacție alergică. Tratamentul prompt și supravegherea medicală sunt obligatorii.

Lecitina din soia

Acest medicament conține lecitină din ulei de soia. Dacă pacientul este alergic la arahide sau soia, acest medicament nu trebuie utilizat.

Maltitol

Acest medicament conține maltitol.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

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

Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrației plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Dicarbocalm Control 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.

Acest medicament este destinat exclusiv administrării de scurtă durată (până la 4 săptămâni) (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie atenționați cu privire la riscurile suplimentare pe care le presupune utilizarea pe termen lung a medicamentelor și trebuie evidențiată necesitatea prescripției medicale și a supravegherii periodice.

Următoarele riscuri suplimentare sunt considerate relevante pentru administrarea pe termen lung:

Influența asupra absorbției vitaminei B12

Ca toate medicamentele care inhibă secreția acidă, pantoprazolul poate reduce absorbția vitaminei B12 (cianocobalamină) din cauza hipoclorhidriei sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu concentrații scăzute de vitamina B12 sau care prezintă factori de risc privind absorbția redusă de vitamină B12, în cazul tratamentului pe termen lung sau dacă sunt observate simptomele clinice respective.

Fractură osoasă:

Inhibitorii pompei de protoni, în special dacă sunt utilizați în doze mari și pe perioade îndelungate (>1 an), pot crește ușor riscul de fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii și a coloanei vertebrale, predominant la persoanele în vârstă sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii de pompă de protoni pot crește riscul global de fracturi cu 10-40%. O parte din această creștere se poate datora altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să beneficieze de asistență conform ghidurilor clinice actuale și ar trebui să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Hipomagneziemie:

S-a raportat hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu IPP, cum este pantoprazolul, timp de cel puțin trei luni, iar în majoritatea cazurilor, timp de un an. Pot să apară manifestări grave de hipomagneziemie, precum oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot debuta insidios și pot fi ignorate. La majoritatea pacienților afectați, hipomagneziemia s-a îmbunătățit după administrarea magneziului și întreruperea tratamentului cu IPP.

Pentru pacienții la care se preconizează necesitatea unui tratament prelungit sau care administrează IPP împreună cu digoxină sau cu medicamente care pot determina apariția hipomagneziemiei (de ex. diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor de magneziu înainte de inițierea tratamentului cu IPP și, periodic, în timpul tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul pantoprazolului asupra absorbției altor medicamente

Dicarbocalm Control poate reduce absorbția substanțelor active a căror biodisponibilitate este dependentă de pH-ul gastric (de exemplu ketoconazol).

Inhibitori de protează HIV

Este contraindicată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV a căror absorbție este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum ar fi atazanavir, nelfinavir, din cauza reducerii substanțiale a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.3).

Anticoagulante cumarinice (fenprocumonă sau warfarină)

Cu toate că nu a fost observată nicio interacțiune în timpul administrării concomitente de fenprocumonă sau warfarină în cadrul studiilor clinice de farmacocinetică, au fost raportate câteva cazuri izolate de modificări ale International Normalised Ratio (INR) în timpul tratamentului concomitent, după punerea pe piață a medicamentului. Prin urmare, la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice (de exemplu fenprocumonă sau warfarină), se recomandă monitorizarea timpului de protrombină/INR după inițierea, terminarea tratamentului sau în timpul utilizării ocazionale a pantoprazolului.

Metotrexat

În timpul utilizării concomitente de metotrexat în doze mari (de exemplu 300 mg) și inhibitori ai pompei de protoni, la unii pacienți, s-au raportat creșteri ale concentrației plasmatice a metotrexatului. De aceea, în schemele de tratament în care se folosesc doze mari de metotrexat, de exemplu pentru tratamentul cancerelor sau al psoriazisului, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării de pantoprazol.

Alte studii privind interacțiunile

Pantoprazolul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic prin intermediul izoenzimelor citocromului P450.

Studiile de interacțiune cu carbamazepină, cafeină, diazepam, diclofenac, digoxină, alcool etilic, glibenclamidă, metoprolol, naproxen, nifedipină, fenitoină, piroxicam, teofilină și un contraceptiv oral care conține levonogestrel și etinilestradiol nu au evidențiat interacțiuni semnificative clinic.

Cu toate acestea, o interacțiune a pantoprazolului cu alte substanțe care sunt metabolizate de același sistem enzimatic nu poate fi exclusă.

Nu au existat interacțiuni în cazul administrării concomitente cu antiacide.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea pantoprazolului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Studiile preclinice nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Dicarbocalm Control nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Pantoprazolul/metaboliții acestuia au fost indentificați în laptele uman. Nu se cunoaște efectul pantoprazolului asupra nou-născuților/sugarilor. Dicarbocalm Control nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile la animale, nu s-a evidențiat afectarea fertilității în urma administrării de pantoprazol (vezi pct. 5.3).

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

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

Cu toate acestea, pot să apară reacții adverse precum amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Dacă apar astfel de simptome, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Se anticipează ca la aproximativ 5% dintre pacienți să apară reacții adverse. Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate sunt diareea și cefaleea, ambele apărând la aproximativ 1% dintre pacienți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizarea de pantoprazol.

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse sunt clasificate după următoarele categorii de frecvență MedDRA:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Tabelul 1. Reacții adverse la pantoprazol raportate în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață a medicamentului

Frecvență Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie Leucopenie Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic)		

Frecvență Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemie și creșteri ale concentrației lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări ale greutateii corporale		Hiponatremie Hipomagnezie mie Hipocalcemie, în asociere cu hipomagnezie mie
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Depresie (și toate agravările)	Dezorientare (și toate agravările)	Halucinații Confuzie (în special la pacienții cu predispoziție și agravarea acestor simptome în cazul existenței anterioare)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli	Tulburări ale simțului gustativ		Parestezie
Tulburări cardiace					Sindrom Kounis
Tulburări oculare			Tulburări vizuale/vedere încețoșată		
Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree Greață/ Vărsături Distensie abdominală și balonare Constipație Xerostomie Durere și disconfort abdominal			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorilor enzimelor hepatice (transaminaze, γ -GT)	Creșterea valorilor bilirubinemiei		Leziuni hepatocelulare, icter, insuficiență hepatocelulară

Frecvență Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie/ exantem/ erupție Prurit	Urticarie Angioedem		Sindrom Stevens-Johnson (SSJ); Sindrom 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		Fractura încheieturii mâinii, șoldului și a coloanei vertebrale.	Artralgie Mialgie		
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, fatigabilitate și stare generală de rău	Creștere a temperaturii corporale, edeme periferice		

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:

Agencia 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

Doze de până la 240 mg administrate intravenos în decurs de 2 minute au fost bine tolerate.

Deoarece pantoprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticе, nu este ușor dializabil.

În caz de supradozaj cu semne clinice de intoxicație, nu se pot face recomandări terapeutice specifice, decât tratamentul simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tulburări de aciditate, inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC02.

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un benzimidazol substituit care inhibă secreția acidului clorhidric la nivel gastric prin blocarea specifică a pompelor de protoni de la nivelul celulelor parietale.

Pantoprazolul este convertit la forma sa activă, o sulfonamidă ciclică, în mediul acid al 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 în decurs de o săptămână. Pantoprazolul reduce aciditatea la nivelul stomacului și, astfel, crește gastrinemia proporțional cu reducerea acidității. Creșterea gastrinemiei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de receptorul celular, medicamentul poate inhiba 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 utilizării pantoprazolului. În majoritatea cazurilor, în timpul tratamentului de scurtă durată acestea nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În timpul tratamentului de lungă durată, valorile gastrinemiei se dublează în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, numai în cazuri izolate se produce o creștere excesivă. Ca urmare, într-un număr mic de cazuri, în timpul tratamentului de lungă durată se observă o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL) din stomac (hiperplazie simplă până la adenomatoidă). Cu toate acestea, conform studiilor efectuate până în prezent, formarea leziunilor preneoplazice (hiperplazie atipică) sau a tumorilor carcinoide gastrice observate în experimentele la animale (vezi pct. 5.3) nu a fost observată la om.

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.

Eficacitate clinică

În cadrul unei analize retrospective a 17 studii efectuate la 5960 de pacienți cu boală de reflux gastro-esofagian (BRGE), care au fost tratați cu 20 mg pantoprazol în monoterapie, simptomele asociate cu refluxul acid, de exemplu pirozis și regurgitație acidă, au fost evaluate utilizând o metodologie standardizată. Studiile selectate au trebuit să aibe cel puțin o înregistrare a simptomelor de reflux acid la 2 săptămâni. În aceste studii diagnosticul de BRGE a fost pus pe baza evaluării endoscopice, cu excepția unui studiu în care includerea pacienților s-a făcut numai pe baza simptomatologiei.

În aceste studii, procentul de pacienți la care s-a obținut remiterea completă a pirozisului după 7 zile de tratament a fost cuprins între 54,0% și 80,6% în grupul de tratament cu pantoprazol. După 14 zile și 28 zile, remiterea completă a pirozisului s-a obținut la 62,9% până la 88,6% și, respectiv, la 68,1% până la 92,3% dintre pacienți.

În ceea ce privește remiterea completă a regurgitației acide, rezultatele au fost similare celor obținute pentru pirozis. După 7 zile de tratament procentul de pacienți la care regurgitația acidă s-a remis complet a fost cuprins între 61,5% și 84,4%, după 14 zile procentul a fost cuprins între 67,7% și 90,4%, iar după 28 de zile între 75,2% și 94,5%.

Pantoprazolul s-a dovedit în mod consecvent a fi superior față de placebo și blocantele receptorilor H₂ și non-inferior față de alți IPP. Ratele de ameliorare a simptomelor bolii de reflux acid au fost independente într-o măsură mare de stadiul inițial al BRGE.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Pantoprazolul se absoarbe complet și rapid după administrare orală. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului a fost de aproximativ 77%. Concentrațiile plasmatiche maxime de aproximativ 1-1,5 micrograme/ml (C_{max}) se ating în medie la 2,0-2,5 ore (t_{max}) după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 20 mg și aceste valori rămân constante după administrări repetate. Consumul concomitent de alimente nu a influențat biodisponibilitatea (ASC sau C_{max}), dar a crescut variabilitatea timpului de latență (t_{lag}).

Distribuție

Volumul de distribuție este aproximativ 0,15 l/kg și legarea de proteinele plasmatiche este de 98%.

Metabolizare

Pantoprazolul este metabolizat aproape exclusiv la nivel hepatic.

Eliminare

Clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/kg și oră, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (t_{1/2}) este de aproximativ 1 oră. Au fost câteva cazuri de subiecți la care eliminarea a fost întârziată. Având în vedere legarea specifică a pantoprazolului de pompele de protoni de la nivelul celulelor parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu se corelează cu durata de acțiune mult mai lungă (inhibarea secreției acide).

Excreția renală reprezintă principala cale de eliminare (aproximativ 80%) a metabolizilor pantoprazolului, restul eliminându-se prin materiile fecale. Principalul metabolit atât în plasmă, cât și urinar este demetil-pantoprazolul care este conjugat cu gruparea sulfat. Timpul de înjumătățire plasmatică a metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este mult mai lung comparativ cu cel al pantoprazolului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă reducerea dozei de pantoprazol la pacienții cu insuficiență renală (incluzând pacienți care efectuează ședințe de dializă, care îndepărtează doar cantități neglijabile de pantoprazol). Ca și în cazul subiecților adulți, timpul de înjumătățire plasmatică al pantoprazolului este scurt. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire plasmatică mai lung (2-3 ore), eliminarea este totuși rapidă și, astfel, nu se produce acumulare.

Insuficiență hepatică

După administrarea de pantoprazol la pacienți cu insuficiență renală (Clasele A, B și C conform clasificării Child-Pugh), valorile timpului de înjumătățire plasmatică au crescut până la 3-7 ore, iar valorile ASC au crescut de 3-6 ori, în timp ce C_{max} a crescut numai de 1,3 ori față de subiecții sănătoși.

Vârstnici

O ușoară creștere a ASC și C_{max} la voluntarii vârstnici comparativ cu cei mai tineri nu a prezentat importanță clinică.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

În studiile de carcinogenitate la șobolan, cu durata de 2 ani, s-au observat neoplasme neuroendocrine. În plus, s-au evidențiat papiloame cu celule scuamoase la nivelul porțiunii care continuă esofagul, lipsită de glande, a stomacului șobolanilor. Mecanismul care determină 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 gastrinemei care apare la șobolan în timpul tratamentului de lungă durată cu doze mari.

În studiile la animale cu durata de 2 ani s-a observat o creștere a numărului de tumori hepatice la șobolan (numai în cadrul unui studiu la șobolan) și șoarece femele, observație care s-a interpretat ca fiind cauzată de rata de metabolizare crescută a pantoprazolului la nivelul ficatului șobolanilor.

Într-un studiu cu durata de 2 ani, la un grup de șobolani cărora li s-a administrat cea mai mare doză (200 mg/kg) 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. Având în vedere că doza terapeutică la om este mică, nu se anticipează efecte nocive asupra tiroidei la om.

În cadrul unui studiu peri-postnatal asupra funcției de reproducere, efectuat la șobolan, conceput pentru evaluarea 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 sfârșitul 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. Creșterea mortalității a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de înțărare (vârsta până la 21 de zile), care a fost estimată a 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 identificat efecte adverse la doze de 3 mg/kg comparativ cu o doză redusă de 5 mg/kg în acest studiu. Studiile nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte teratogene.

Traversarea placentei a fost studiată la șobolan și s-a observat că aceasta crește odată cu vârsta gestațională. Ca urmare, concentrația de pantoprazol la fetus este ușor crescută la puțin timp înainte de naștere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Maltitol (E 965)

Crospovidonă tip B

Carmeloză sodică

Carbonat de sodiu anhidru

Stearat de calciu

Film

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Lecitină din soia

Oxid galben de fer (E 172)

Carbonat de sodiu anhidru

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) (dispersia conține Polisorbit 80 și laurilsulfat de sodiu)

Trietilcitrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de trei luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC/Al conținând 7 sau 14 comprimate gastrorezistente sau flacoane din PEÎD închise cu capac din PP prevăzut cu desicant, conținând 7 sau 14 comprimate gastrorezistente. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8732/2016/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Martie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației - Martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022