

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ulsepan 40 mg comprimate gastrorezistente

### 2.COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 40 mg (sub formă de sesquihidrat de sodiu).

Excipienți cu efect cunoscut: manitol (E421).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3.FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate gastrorezistente.

Comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, biconvexe.

### 4.DATE CLINICE

#### 4.1.Indicații terapeutice

Ulsepan este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și mai mari pentru:

- Esofagita de reflux.

Ulsepan 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 de 12 ani și mai mari*

##### Esofagită de reflux

Un comprimat Ulsepan pe zi. În unele cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate Ulsepan zilnic), în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru vindecarea 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 agentului patogen se poate realiza cu ajutorul unei terapii combinate. Trebuie luate în considerație ghidurile locale oficiale (de ex. recomandările naționale) privind rezistența bacteriană și 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 Ulsepan 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 Ulsepan 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 Ulsepan 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 Ulsepan 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 Ulsepan se aplică următoarele recomandări privind regimul de dozare:

#### Tratamentul ulcerului gastric

Un comprimat Ulsepan pe zi. În cazuri individuale doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate Ulsepan pe zi), în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru vindecarea 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 Ulsepan pe zi. În unele cazuri doza poate fi dublată (creștere la 2 comprimate Ulsepan pe zi), în special atunci când pacientul nu a răspuns la alt tratament. Pentru vindecarea 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 inițieze tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg (2 comprimate Ulsepan 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 divizate și administrate de 2 ori pe zi.

Este posibilă o creștere temporară a dozei la peste 160 mg 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.

#### *Pacienții cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol (un comprimat Ulsepan 20 mg). Ulsepan 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 a preparatului în tratamentul combinat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienții cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei. Ulsepan 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 a preparatului în tratamentul combinat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți vârstnici*

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

#### *Populația pediatrică*

Ulsepan nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani, datorită 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 puțină apă, cu o oră înainte de masă.

### **4.3. Contraindicații**

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

### **4.4. Atenționări și precauții speciale de 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.

#### Malignitate gastrică

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele unei malignități 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 exclusă prezența unui neoplasm.

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

#### Administrarea concomitentă cu inhibitori de proteaze HIV

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori ai proteazei HIV, absorbția cărora este dependentă de pH-ul gastric, cum este atazanavir, nu este recomandată, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității (vezi pct. 4.5).

#### *Influența asupra absorbției vitaminei B<sub>12</sub>*

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice care necesită tratament pe termen lung, pantoprazolul, la fel ca toate celelalte medicamente antiacide, poate reduce absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (ciancobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu deficit de vitamina B<sub>12</sub> sau la cei care prezintă factori de risc privind absorbția redusă a vitaminei B<sub>12</sub>, 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 durata tratamentului depășește 1 an, pacienții trebuie ținuți sub supraveghere periodică.

#### *Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii*

Tratamentul cu Ulsepan poate conduce la o creștere ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii, cum sunt *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

#### *Hipomagneziemie*

S-a raportat apariția de hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare ale pompei 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. La pacienții cei mai afectați, în majoritatea cazurilor, simptomele de 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 în sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

#### *Fracturi osoase*

Inhibitorii pompei de protoni (IPP), în special la administrarea în doze mari și pe perioade îndelungate de timp (peste 1 an), pot crește moderat riscul de fractură de șold, fractură radiocarpiană și de coloană vertebrală, preponderent la pacienții vârstnici sau la pacienții cu alți factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale indică faptul că medicamentele inhibitoare de pompă de protoni pot determina creșterea cu 10-40% a riscului de fracturi. În anumite cazuri,

respectiva creștere a riscului de fracturi este determinată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de apariție a osteoporozei trebuie tratați conform ghidurilor clinice curente și trebuie să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

#### *Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)*

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni ale pielii, în special în zonele expuse la soare și sunt însoțite de artralгии, pacientul ar trebui să solicite asistență medicală prompt, iar personalul medical ar trebui să ia în considerare sistarea Ulsepan. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de LECS la administrarea altor inhibitori ai pompei de protoni.

#### **Interferarea cu testele de laborator**

Nivelul crescut de cromogranină A (CgA) poate interfera cu investigațiile privind tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferare, tratamentul cu Ulsepan trebuie sistat cu cel puțin 5 zile înainte de determinarea CgA (vezi. pct. 5.1). Dacă nivelurile de cromogranină A și gastrină nu au revenit în limitele valorilor de referință după măsurarea inițială, determinările trebuie repetate peste 14 zile după sistarea tratamentului cu un inhibitor al pompei de protoni.

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Medicamente cu farmacocinetica absorbției dependentă de pH

Din cauza inhibării puternice și de lungă durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbția altor medicamente, pentru care pH-ul gastric este un factor important pentru biodisponibilitatea orală, cum este cazul unor antifungice azolice, precum ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente, precum erlotinib.

##### Inhibitori ai proteazei HIV

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

În cazul în care asocierea inhibitorilor proteazei HIV cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcătura virală). Doza de pantoprazol de 20 mg pe zi nu trebuie depășită. Poate fi necesară ajustarea dozei de inhibitor al proteazei HIV.

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

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau INR. Cu toate acestea, au existat raportări ale creșterii INR și timpului protrombinic la pacienții tratați concomitent cu IPP și warfarină sau fenprocumonă. Creșterea INR și a timpului protrombinic poate duce la sângerări anormale și chiar deces. Poate fi necesară monitorizarea pacienților tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă pentru creșterea INR și a timpului protrombinic.

##### 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 ai pompei de protoni.

Prin urmare, în cazurile unde este utilizată o doză mare de metotrexat, de ex., în 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 al citocromului 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, nifedipina și contraceptivele orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol, nu au indicat interacțiuni clinice semnificative.

O interacțiune între pantoprazol cu alte medicamente sau compuși metabolizați prin intermediul aceluiași sistem enzimatic nu poate fi exclusă.

Rezultatele unei serii de studii privind interacțiunile au demonstrat că pantoprazolul nu afectează metabolizarea substanțelor active metabolizate de CYP1A2 (precum cafeină, teofilină), CYP2C9 (precum piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (precum metoprolol), CYP2E1 (precum etanol) sau nu interferează cu absorbția digoxinei asociată cu p-glicoproteina.

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

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

#### *Medicamentele care inhibă sau induc CYP2C19*

Inhibitorii CYP2C19, cum ar fi fluvoxamina, ar putea crește expunerea sistemică a pantoprazolului. O reducere a dozei poate fi luată în considerare pentru pacienții tratați timp îndelungat cu doze mari de pantoprazol sau cei cu insuficiență hepatică. Inductorii enzimatici care afectează CYP2C19 și CYP3A4, cum ar fi rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatiche ale IPP metabolizați prin intermediul acestor sisteme enzimatice.

#### *Excipienți*

Acest medicament conține manitol și poate avea efect laxativ ușor.

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

### Sarcina

Numărul moderat de date privind femeile gravide (între 300-1000 de rezultate ale sarcinii) nu au indicat o toxicitate malformativă sau fetoneonatală a Ulsepan. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării Ulsepan în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Studiile efectuate pe animale au demonstrat excreția pantoprazolului în laptele matern. Există informații insuficiente privind excreția pantoprazolului în laptele uman, însă a fost raportată

excreția în laptele uman. Riscul pentru nou-născut/sugar nu poate fi exclus. De aceea, trebuie luată o decizie cu privire la continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea terapiei cu Ulsepan, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei cu Ulsepan pentru mamă.

### Fertilitatea

Nu au existat raportări privind afectarea fertilității după utilizarea pantoprazolului în studiile pe animale (vezi pct. 5.3).

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

Pantoprazolul nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot apărea reacții adverse la medicament, cum ar fi amețeli și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule și să folosească utilaje.

### **4.8.Reacții adverse**

Aproximativ 5 % dintre pacienți pot manifesta reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai de frecvente RAM sunt diareea și cefaleea, ambele apărând la aproximativ 1% dintre pacienți.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pentru 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 (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

Pentru toate reacțiile adverse raportate din experiența ulterioară punerii pe piață, nu este posibilă o ordonare după frecvență, de aceea sunt menționate cu frecvență necunoscută.

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

### **Tabelul 1**

### **Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice cu pantoprazol și în experiența ulterioară punerii pe piață**

#### **Tulburări hematologice și limfice**

Rare: agranulocitoză;

Foarte rare: trombocitopenie, leucopenie, pancitopenie.

#### **Tulburări ale sistemului imunitar**

Rare: hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic);

#### **Tulburări metabolice și de nutriție**

Rare: hiperlipidemii și creșteri ale nivelului de lipide (trigliceride, colesterol), modificări ale greutateii corporale;

Cu frecvență necunoscută: hiponatriemie, hipomagneziemie (vezi pct.4.4); (hipocalcemie<sup>1</sup>); hipopotasemie.

### **Tulburări psihice**

Mai puțin frecvente: tulburări de somn;

Rare: depresie (și toate simptomele de agravare asociate);

Foarte rare: dezorientare (și toate simptomele de agravare asociate);

Cu frecvență necunoscută: halucinații, confuzie (în special la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor simptome în cazul celor pre-existente).

### **Tulburări ale sistemului nervos**

Mai puțin frecvente: cefalee, amețeală;

Rare: tulburări ale gustului;

Cu frecvență necunoscută: parestezie.

### **Tulburări oculare**

Rare: tulburări de vedere / vedere încețoșată;

### **Tulburări gastrointestinale**

Frecvente: Polipi ai glandelor fundice (benigni)

Mai puțin frecvente: diaree, greață/ vărsături, distensie abdominală și balonare, constipație, xerostomie, durere și disconfort abdominal.

### **Tulburări hepatobiliare**

Mai puțin frecvente: creșterea enzimelor hepatice (transaminaze,  $\gamma$ -GT);

Rare: creșterea nivelului de bilirubină ;

Cu frecvență necunoscută: leziuni hepatocelulare, icter, insuficiență hepatocelulară.

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii/ exantem/ erupții, prurit;

Rare: urticarie, edem angioneurotic;

Cu frecvență necunoscută: sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, eritem multiform, fotosensibilitate, lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4).

### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Mai puțin frecvente: fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4);

Rare: artralgie, mialgie;

Cu frecvență necunoscută: Spasm muscular<sup>(2)</sup>.

### **Tulburări renale și ale căilor urinare**

Cu frecvență necunoscută: Nefrită interstițială (cu posibilă progresie către insuficiență renală).

### **Tulburări ale aparatului genital și sânului**

Rare: ginecomastie.

### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Mai puțin frecvente: astenie, fatigabilitate, stare de rău general;

Rare: creșterea temperaturii corporale, edem periferic.

<sup>1</sup> Hipocalcemie în asociere cu hipomagnezemie

<sup>2</sup> Spasm muscular ca o consecință a tulburării electrolitice.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.



Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau prin e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md).

#### **4.9.Supradozaj**

Până în prezent nu s-a raportat nici un simptom de supradozaj la om.

Dozele până la 240 mg administrate intravenos timp de 2 minute au fost bine tolerate.

Deoarece pantoprazolul este puternic legat de proteine, acesta nu este ușor dializabil.

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

### **5.PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

**Grupa farmacoterapeutică:** Inhibitori ai pompei de protoni.

**Codul ATC:** A02BC02.

#### Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un substitut al benzimidazolului care inhibă secreția de acid clorhidric în stomac prin blocarea specifică a pompelor de protoni ale celulelor parietale.

Pantoprazolul este transformat în forma sa activă în mediul acid din împrejurimea celulelor parietale, unde inhibă enzima  $H^+, K^+ -ATPaza$ , adică etapa finală a producerii de acid clorhidric în 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 ai pompei de protoni și al inhibitorilor receptorilor  $H_2$ -histaminergici, 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 clorhidric 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 gastrinemiei în condiții de repaus alimentar cresc în timpul tratamentului cu pantoprazol. La utilizarea pe termen scurt, în majoritatea cazurilor aceste valori nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În timpul unui tratament pe termen lung, nivelurile de gastrină se dublează în cele mai multe cazuri. Cu toate acestea, o creștere excesivă apare numai în cazuri izolate. Prin urmare, se observă o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL) în stomac, într-un număr mic de cazuri de tratament de lungă durată (hiperplazie simplă până la adenomatoasă). Cu toate acestea, conform studiilor efectuate până în prezent, formarea leziunilor precanceroase (hiperplazie atipică) sau a tumorilor carcinoide gastrice descoperite în studiile la animale (vezi pct. 5.3) nu a fost observată la om.

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

Pe parcursul tratamentului cu medicamente antisecretorii are loc creșterea nivelului gastrinei serice, ca răspuns la scăderea secreției de acid. De asemenea, are loc creșterea nivelului de CgA, datorită reducerii acidității gastrice. Nivelul crescut de CgA poate interfera cu investigațiile privind tumorile neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că inhibitorii pompei de protoni trebuie suspendați cu 5 zile – 2 săptămâni înaintea determinării CgA. Acest lucru se efectuează cu scop de a permite nivelurilor de CgA, care pot fi crescute în urma tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni, de a reveni în limitele valorilor 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 serice maxime, de aproximativ 2-3 mcg/ml, se obțin la circa 2,5 ore după administrare și aceste valori rămân constante după administrări repetate.

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.

### Biotransformare

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.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal este de aproximativ 1 oră, iar clearance-ul este de circa 0,1 l/oră/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 prin eliminare 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 ore) 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 slabi. 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 plasmatice în funcție de timp a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii slabi, decât la subiecții cu enzima CYP2C19 funcțională (metabolizatori activi). Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice 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 este dializat numai în cantități foarte reduse. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire întârziat într-o proporție moderată (2-3 ore), excreția este, totuși, rapidă și, astfel, nu are loc acumularea.

### *Insuficiența hepatică*

Deși pentru pacienții cu ciroză hepatică (clasa Child A și B) valorile timpului de înjumătățire cresc până la 3-6 ore, iar valorile ASC se măresc cu un coeficient cuprins între 3 și 5, concentrația serică maximă este doar ușor mărită cu un coeficient de 1,3 în comparație cu subiecții sănătoși.

### *Pacienți vârstnici*

O ușoară creștere a valorilor ASC și Cmax la voluntarii în vârstă față de subiecții mai tineri nu este, de asemenea, relevantă din punct de vedere clinic.

## Copii și adolescenți

După administrarea orală a unor doze unice de 20 sau 40 mg pantoprazol la copii cu vârste cuprinse între 5 și 16 ani, valorile ASC și Cmax 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 nici o 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 durată 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 durată 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 durată 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 studiile privind reproducerea la animale, s-au observat semne de fetotoxicitate ușoară în cazul dozelor de peste 5 mg/kg.

Studiile nu au evidențiat dovezi cu privire la afectarea fertilității sau efecte teratogene. 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 timp înainte de naștere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Nucleu**

Manitol (E421),  
Carbonat de calciu,  
Crospovidonă,  
Copovidonă (collidon VA 64),  
Stearat de zaharoză,  
Stearat de calciu.

#### **Film:**

Opadry alb (YS-1-7027)

Hipromeloză,  
Dioxid de titan (E171),  
Triacetină.

Acryl-EZE galben 93092157

Copolimer al acidului metacrilic,  
Talc,  
Dioxid de titan (E171),  
Oxid galben de fier (E172),  
Trietilcitrat,  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
Bicarbonat de sodiu,  
Laurilsulfat de sodiu.

### **6.2. Incompatibilități**

Nu este aplicabil.

### **6.3. Perioada de valabilitate**

36 luni

#### **6.4.Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

#### **6.5.Natura și conținutul ambalajului**

Câte 7 comprimate în blister din Poliamidă/Al/PVC-Al.

Câte 2 sau 4 blistere împreună cu prospectul pentru pacient plasate în cutie de carton.

#### **6.6.Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

#### **7.DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE**

WORLD MEDICINE LIMITED, MAREA BRITANIE

Ground Floor, Gadd House Arcadia Avenue, Finchley, London N3 2JU

#### **8.NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

24623

#### **9.DATA AUTORIZĂRII**

18.05.2018

#### **10.DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2018

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