



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piador 20 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimate gastrorezistente în formă de capsule, biconvexe, de culoare galbenă, inscripționate cu "20" cu cerneală neagră pe o singură față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Piador este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al simptomelor asociate bolii de reflux gastroesofagian la adulți (de exemplu pirozis, regurgitare acidă).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Poate fi necesară administrarea de comprimate timp de 2-3 zile consecutiv pentru a se obține ameliorarea simptomelor. După ameliorarea completă a simptomelor, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul nu trebuie să depășească 4 săptămâni fără recomandarea unui medic.

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

Grupuri speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu afectare a funcției renale sau hepatice.

Copii și adolescenți

Piador nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, ca urmare a datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Comprimatele gastrorezistente de Piador 20 mg nu trebuie mestecate sau zdrobite, ci trebuie înghițite întregi cu lichid înainte de masă.



4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).
Administrarea concomitentă cu atazanavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze unui medic dacă:

- Prezintă scădere neintenționată în greutate, anemie, sângerare gastro-intestinală, disfagie, vărsături persistente sau cu sânge, deoarece medicamentul poate estompa simptomele și întârzia diagnosticarea unei afecțiuni severe. În aceste cazuri, trebuie exclusă existența unei afecțiuni maligne.
- Au avut ulcer gastric sau au suferit o intervenție chirurgicală gastro-intestinală.
- Se află sub tratament simptomatic continuu al indigestiei sau pirozisului de cel puțin 4 săptămâni.
- Suferă de icter, insuficiență hepatică sau afecțiuni hepatice.

Suferă de orice boală gravă care le afectează starea generală de sănătate.

- Au vârsta peste 55 de ani și prezintă simptome noi sau modificate recent.

Pacienții cu simptome de indigestie sau pirozis recurente pe termen lung trebuie să se prezinte la medic pentru consultații la intervale regulate. În mod special, pacienții cu vârsta peste 55 de ani care iau zilnic orice fel de tratament fără prescripție pentru indigestie sau pirozis trebuie să informeze farmacistul sau medicul.

Pacienții nu trebuie să utilizeze concomitent un alt inhibitor al pompei protonice sau antagonist al receptorilor H₂.

Pacienții trebuie să se adreseze medicului înainte de administrarea acestui medicament dacă urmează să fie supuși unei endoscopii sau unui test respirator cu uree.

Pacienții trebuie consiliați în privința faptului că aceste comprimate nu asigură ameliorare imediată.

Aceștia pot începe să prezinte o ameliorare a simptomelor după aproximativ o zi de tratament cu pantoprazol, însă pentru controlul complet al pirozisului, poate fi necesară administrarea timp de 7 zile consecutiv. Pacienții nu trebuie să utilizeze pantoprazol pentru prevenție.

Aciditatea gastrică redusă, indiferent de etiologie – inclusiv datorită inhibitorilor pompei protonice – crește numărul de bacterii gastrice prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente care reduc aciditatea conduce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella*, *Campylobacter* sau *C. difficile*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

S-a demonstrat că prin administrarea concomitentă de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg cu omeprazol (40 mg o dată pe zi) sau de atazanavir 400 mg cu lansoprazol (60 mg în doză unică) la voluntari sănătoși s-a obținut o reducere substanțială a biodisponibilității atazanavirului. Absorbția atazanavirului este pH-dependentă. În consecință, pantoprazolul nu trebuie administrat concomitent cu atazanavir (vezi pct. 4.3).



Pantoprazolul este metabolizat în ficat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450. Nu poate fi exclusă o interacțiune a pantoprazolului cu alte substanțe care sunt metabolizate de același sistem enzimatic. Cu toate acestea, nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic în testele specifice cu carbamazepină, cafeină, diazepam, diclofenac, digoxină, etanol, glibenclamidă, metoprolol, naproxen, nifedipină, fenitoină, piroxicam, teofilină și contraceptive orale conținând levonorgestrel și etinil estradiol.

Deși în studiile clinice de farmacocinetică nu au fost observate interacțiuni în timpul administrării concomitente de fenprocumonă sau warfarină, au fost raportate câteva cazuri izolate de modificări ale Raportului Internațional Normalizat (INR) în timpul tratamentului concomitent în perioada după punerea pe piață. În consecință, la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice (de exemplu fenprocumonă sau warfarină), se recomandă monitorizarea timpului de protrombină/INR-ului după inițierea, terminarea sau în timpul utilizării neregulate de pantoprazol. Nu au existat interacțiuni cu antiacide administrate concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea pantoprazolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Studiile preclinice nu au indicat dovezi de afectare a fertilității sau efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Piador nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pantoprazolul este excretat în lapte, la om. Studiile la animale au arătat excreția pantoprazolului în lapte. Piador nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

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

Pot să apară reacții adverse la medicament cum sunt amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau 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 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 ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate efectua o estimare pe baza informațiilor 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.



Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscute
Tulburări hematologice și limfatice		Agranulocitoză	Trombocitopenie; Leucopenie Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli	Modificări ale gustului		
Tulburări oculare		Tulburări de vedere/vedere încețoșată		
Tulburări gastrointestinale	Diaree; greață / vărsături; distensie abdominală și balonare; constipație; xerostomie; durere și disconfort abdominal			
Tulburări renale și ale căilor urinare				Nefrită interstițială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie/exantem/erupție; prurit	Urticarie; edem angioneurotic		Sindrom Stevens-Johnson; sindrom Lyell; eritem polimorf; fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgii; mialgii		



Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperlipidemii și creșteri ale valorilor serice ale lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări în greutate		Hiponatremie, Hipomagnezemie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, oboseală, stare generală de rău	Temperatură crescută a corpului; edem periferic		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări ale hepatobiliar	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze, γ -GT)	Valori serice crescute ale bilirubinei		Leziuni hepatocelulare; icter; insuficiență hepatocelulară
Tulburări psihice	Tulburări de somn	Depresie (și toate agravările)	Dezorientare (și toate agravările)	Halucinații; confuzie (în special la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor simptome dacă sunt preexistente)
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Ginecomastie		

4.9 Supradozaj

Nu există simptome cunoscute ale supradozajului la om.

Dozele de până la 240 mg administrate intravenos într-o perioadă de 2 minute au fost bine tolerate.

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

În cazul supradozajului cu semne clinice de intoxicație, în afara tratamentului simptomatic și de susținere nu pot fi făcute recomandări terapeutice specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai pompei protonice, codul ATC: A02BC02

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un benzimidazol substituit care inhibă secreția acidului clorhidric la nivelul stomacului prin blocarea specifică a pompelor protonice ale celulelor parietale. Pantoprazolul este convertit la forma sa activă, o sulfenamidă ciclică, în mediul acid din celulele parietale unde inhibă enzima H^+ , K^+ -ATP-ază, adică în etapa finală de producere a acidului clorhidric la nivelul stomacului.

Inhibarea depinde de doză și afectează atât secreția bazală, cât și pe cea stimulată de acid. La majoritatea pacienților, remisia simptomelor pirozisului și refluxului acid sunt obținute în 1 săptămână. Pantoprazolul reduce aciditatea de la nivelul stomacului și, astfel, crește nivelul de gastrină în mod proporțional cu reducerea acidității. Creșterea nivelului de gastrină este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal de nivelul receptorului, acesta poate inhiba secreția de acid clorhidric în mod independent de stimularea acestuia de către alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină).

Efectul este același indiferent dacă substanța activă este administrată pe cale orală sau intravenoasă. Valorile gastrinei à jeun cresc sub tratament cu pantoprazol. În cazul utilizării de scurtă durată, în majoritatea cazurilor acestea nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În cazul tratamentului de lungă durată, nivelurile gastrinei se dublează în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, creșteri excesive apar doar în cazuri izolate. În consecință, se observă doar o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL) de la nivelul stomacului, într-o minoritate de cazuri, în timpul tratamentului de lungă durată (hiperplazie simplă până la adenomatoidă). Totuși, conform studiilor realizate până în prezent, formarea de precursori carcinoizi (hiperplazie atipică) sau carcinoizi gastrici constatați în experimentele la animale (vezi pct. 5.3) nu a fost observată la om.

Eficacitate clinică

Într-o analiză retrospectivă 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 regurgitarea acidă, au fost evaluate în conformitate cu metodologia standardizată. O condiție pentru studiile selectate a fost să aibă cel puțin un punct de înregistrare pentru simptomatologia refluxului acid o dată la 2 săptămâni. În aceste studii, diagnosticul BRGE s-a bazat pe evaluarea endoscopică, cu excepția unui studiu în care includerea pacienților s-a bazat doar pe simptomatologie. În aceste studii, procentul pacienților care au prezentat ameliorarea completă a pirozisului după 7 zile a variat între 54,0% și 80,6% în grupul tratat cu pantoprazol. După 14 și 28 de zile, ameliorarea completă a pirozisului a fost prezentă la 62,9% până la 88,6%, respectiv la 68,1% până la 92,3% dintre pacienți. Pentru ameliorarea completă a regurgitării acide au fost obținute rezultate similare ca în cazul pirozisului. După 7 zile, procentul pacienților la care s-a obținut încetarea completă a regurgitării acide a variat între 61,5% și 84,4%, după 14 zile între 67,7% și 90,4%, iar după 28 de zile între 75,2% și 94,5%. Pantoprazolul s-a dovedit în mod constant a fi superior față de placebo și antagoniști ai receptorilor histaminergici (ARH_2) și nu inferior față de alte IPP. Ratele de ameliorare a simptomelor de reflux acid au fost în mare măsură independente de stadiul inițial al BRGE.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica nu variază după administrarea de doze unice sau repetate. Pentru dozele cuprinse în intervalul 10 - 80 mg, cinetica plasmatică a pantoprazolului este liniară atât după administrarea orală, cât și după cea intravenoasă.

Absorbție

După administrare orală, pantoprazolul este absorbit complet și rapid. Biodisponibilitatea absolută obținută din comprimat a fost identificată ca fiind de aproximativ 77 %. În medie, la aproximativ 2,0 ore – 2,5 ore (t_{max}) după administrarea unei doze orale unice de 20 mg, sunt atinse concentrații serice maxime (C_{max}) de aproximativ 1-1,5 $\mu g/ml$, iar aceste valori rămân constante după administrarea de doze repetate. Ingestia concomitentă de alimente nu are influență asupra biodisponibilității (ASC sau C_{max}), însă crește variabilitatea timpului de decalare (t_{lag}).

Distribuție

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

Metabolizare și excreție

Clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/oră/kg, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de aproximativ 1 oră. Au existat puține cazuri de subiecți cu eliminare întârziată. Ca urmare a legării specifice a pantoprazolului de pompele protonice ale celulelor parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu se corelează cu durata mult mai mare a acțiunii (inhibarea secreției de acid).

Pantoprazolul este metabolizat aproape exclusiv în ficat. Eliminarea renală reprezintă calea principală de excreție (aproximativ 80%) pentru metabolizii pantoprazolului; restul este excretat prin fecale. Principalul metabolit existent atât în ser cât și în urină este desmetilpantoprazolul, care este conjugat cu sulfat. Timpul de înjumătățire plasmatică al principalului metabolit (aproximativ 1,5 ore) nu este cu mult mai mare decât cel al pantoprazolului.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă reducerea dozei atunci când pantoprazolul este administrat la pacienți cu funcție renală afectată (inclusiv pacienți sub dializă, care îndepărtează doar cantități neglijabile de pantoprazol). În ceea ce privește subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al pantoprazolului este scurt. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire plasmatică mai lung (2-3 ore), excreția este în continuare rapidă și astfel acumularea nu are loc.

Insuficiență hepatică

După administrarea de pantoprazol la pacienți cu insuficiență hepatică (clasele A, B și C Child-Pugh), valorile timpului de înjumătățire plasmatică au crescut până la 3 - 7 ore și valorile ASC au crescut cu un factor de 3-6, în timp ce C_{max} a crescut doar puțin în comparație cu subiecții sănătoși, respectiv cu un factor de 1,3.

Vârstnici

Creșterile ușoare ale ASC și C_{max} la voluntarii vârstnici în comparație cu subiecții tineri nu au fost relevante din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

În studiile de carcinogenitate cu durată de 2 ani efectuate la șobolani, au fost observate neoplasme neuroendocrine. În plus, într-unul dintre studii, la nivelul fundului gastric al șobolanilor au fost identificate papiloame cu celule scuamoase. Mecanismul care conduce la formarea carcinoizilor gastrici de către benzimidazoli substituiți a fost investigat cu atenție și a permis concluzia că aceasta este o reacție secundară la creșterea masivă a valorilor gastrinei serice apărute la șobolani în timpul tratamentului cronic cu doze mari.

În studiile cu durată de 2 ani realizate la rozătoare s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani (numai într-un singur studiu la șobolani) iar la femelele de șoareci a fost interpretat ca fiind datorat vitezei mari de metabolizare a pantoprazolului în ficat.

În grupul șobolanilor tratați cu cea mai mare doză (200 mg/kg) în cadrul unui studiu cu durată de 2 ani a fost observată o creștere ușoară a transformărilor neoplazice ale tiroidei. Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol asupra descompunerii tiroxinei în ficatul de șobolan. Deoarece doza terapeutică la om este mică, nu sunt de așteptat reacții adverse asupra glandelor tiroide.

În studiile la animale (șobolani) cu 5 mg/kg s-a constatat așa-numitul NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – nivelul la care nu se observă reacții adverse) pentru embriotoxicitate. Investigațiile au indicat lipsa semnelor de afectare a fertilității sau a efectelor teratogene.

Penetrarea placentei a fost investigată la șobolan și s-a dovedit a crește odată cu vârsta de gestație. În consecință, concentrația de pantoprazol la făt este crescută la scurt timp înainte de naștere.





6. PROPRIETĂȚI

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Carbonat de sodiu anhidru
Manitol
Crospovidonă
Hidroxipropilceluloză
Stearat de calciu

Film:

Hipromeloză
Propilenglicol
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)
Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)
Citrat de trietil

Cerneală de inscripționare:

Shellac glaze 45%
Oxid negru de fier (E172)
Alcool n-butilic
Propilenglicol
Etanol anhidru
Alcool isopropilic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din Al/Al cu 10 comprimate gastrorezistente.

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

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului, nr.1, 707410, Iași
România



8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5576/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Aprilie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2013