

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol AptaPharma 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pantoprazol 40 mg (sub formă de pantoprazol sodic sesquihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Masă poroasă sau pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pantoprazol AptaPharma este indicat pentru utilizare la adulți pentru:

- Esofagită de reflux.
- Ulcer gastric și duodenal.
- Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretoarei patologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supraveghere medicală adecvată. Administrarea intravenoasă a Pantoprazol AptaPharma este recomandată numai dacă administrarea orală nu este adecvată. Sunt disponibile date privind utilizarea intravenoasă timp de până la 7 zile. Prin urmare, de îndată ce este posibilă terapia orală, tratamentul intravenos cu Pantoprazol AptaPharma trebuie întrerupt și trebuie administrat în schimb 40 mg de pantoprazol pe cale orală.

Doze

Ulcer gastric și duodenal, esofagită de reflux

Doza intravenoasă recomandată este de un flacon de Pantoprazol AptaPharma (40 mg de pantoprazol) pe zi.

Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretoarei patologice

Pentru controlul de lungă durată al sindromului Zollinger-Ellison și al altor stări hipersecretoarei patologice pacienții trebuie să inițieze tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg pantoprazol. Ulterior, doza poate fi ajustată prin creșterea sau reducerea acesteia, în funcție de necesități, utilizându-se ca reper măsurătorile secreției de acid gastric. În cazul dozelor zilnice de peste 80 mg, acestea trebuie divizate și administrate în 2 prize în fiecare 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.

În cazul în care este necesar un control rapid al acidității, la majoritatea pacienților este suficientă o doză inițială de 2 x 80 mg pantoprazol pentru scăderea secreției de acid și încadrarea în intervalul dorit (< 10 mEq/h) în termen de o oră.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de Pantoprazol Aptapharma (o jumătate de flacon de pantoprazol 40 mg) (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pantoprazol 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, Pantoprazol Aptapharma 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Datele curente disponibile sunt descrise la pct. 5.2, însă nu pot fi făcute recomandări cu privire la doze.

Mod de administrare

Soluția gata de utilizare este preparată cu 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția preparată poate fi administrată direct sau poate fi administrată după diluarea ulterioară cu 100 ml soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

După preparare soluția trebuie administrată intravenos în decurs de 12 ore.

Medicamentul trebuie administrat intravenos într-un interval cuprins între 2 și 15 minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

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 pentru utilizare

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, hematemeză, anemie sau melenă) și când este suspectat sau prezent ulcerul gastric, trebuie exclusă prezența unei tumori maligne.

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, enzimele hepatice trebuie monitorizate în timpul tratamentului. În cazul unei creșteri a enzimelor hepatice, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2)

Administrarea concomitentă cu inhibitori de protează HIV

Utilizarea concomitentă a pantoprazolului cu inhibitori de protează HIV, cum ar fi atazanavir, a căror absorbție depinde de o valoare a pH-ului gastric acid, nu este recomandată din cauza biodisponibilității sale semnificativ reduse (vezi pct. 4.5).

Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii

Tratamentul cu pantoprazol poate duce la un risc ușor crescut de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

Hipomagneziemie

Hipomagneziemia severă a fost raportată rar la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum ar fi pantoprazolul timp de cel puțin trei luni și în majoritatea cazurilor timp de un an. Pot apărea manifestări grave de hipomagneziemie, cum ar fi oboseala, tetania, delirul, convulsiile, amețelile și aritmia ventriculară, dar pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. Hipomagnezemia poate duce la hipocalcemia și/sau hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților afectați, hipomagnezemia (și hipocalcemia și/sau hipopotasemie asociată cu hipomagneziemie) s-au îmbunătățit după administrarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

Pentru pacienții care se estimează că urmează un tratament prelungit sau care iau IPP cu digoxină sau medicamente care pot provoca hipomagnezie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare determinarea nivelului de magneziu în sânge înainte de a începe tratamentul cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Fracturi osoase

Inhibitorii pompei de protoni, în special atunci când sunt utilizați în doze mari și pentru o perioadă lungă de timp (> 1 an), pot crește modest riscul de fractură a șoldului, încheieturii mâinii și coloanei vertebrale, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul general de fractură cu 10-40 %. O parte din această creștere se poate datora altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri conform ghidurilor clinice actuale și ar trebui să aibă un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Au fost raportate în asociere cu pantoprazolul cu frecvență necunoscută, reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune în pericol viața sau pot fi letale (vezi pct. 4.8).

În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele și monitorizați îndeaproape pentru reacții ale pielii. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, pantoprazolul trebuie retras imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

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 artralgii, pacientul trebuie să solicite prompt asistență medicală, iar personalul medical trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Pantoprazol Aptapharma.

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

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile privind tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu pantoprazol trebuie oprit temporar, 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 încetarea tratamentului cu un inhibitor al pompei de protoni.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente cu farmacocinetică de absorbție 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, cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente cum este erlotinib.

Inhibitori ai proteazei HIV

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori ai proteazei HIV, pentru care absorbția este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum este atazanavir, nu este recomandată, din cauza 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). Nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol. 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 concentrații plasmatice 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 exemplu, 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, cum sunt 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 (cum sunt cafeina, teofilina), CYP2C9 (cum sunt piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (cum este metoprolol), CYP2E1 (cum este etanolul) 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 (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic.

Medicamentele care inhibă sau induc CYP2C19:

Inhibitorii CYP2C19, cum este 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 sunt rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatice ale IPP care sunt metabolizați prin intermediul acestor sisteme enzimatic.

Interacțiuni medicament-teste de laborator

Au fost raportate rezultate fals pozitive la unele teste de screening urinar pentru tetrahidrocannabinol (THC) la pacienții care primesc pantoprazol. Trebuie luată în considerare o metodă alternativă de confirmare pentru a verifica rezultatele pozitive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O cantitate moderată de date privind femeile gravide (între 300 și 1000 de rezultate ale sarcinii) au indicat nici o toxicitate malformativă sau feto/neonatală a pantoprazolului.

Studiile pe animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

Studiile la animale au arătat excreția pantoprazolului în laptele matern. Nu există informații suficiente cu privire la excreția pantoprazolului în laptele uman, dar a fost raportată excreția în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/abținerea de la terapia cu pantoprazol trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu Pantoprazol Aptapharma pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au existat dovezi de afectare a fertilității după administrarea de pantoprazol în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

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

Pantoprazolul nu are nicio influență 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 sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pentru pantoprazol, încadrate în următoarea clasificare a frecvențelor:

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

Pentru toate reacțiile adverse raportate din experiența ulterioară punerii pe piață, nu este posibilă o ordonare după frecvență, prin urmare 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

Frecvență Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	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			Hiperlipidemie și creșterea valorii lipidelor (trigliceride, colesterol); Modificări de greutate		Hiponatremie; Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); Hipocalcemie ⁽¹⁾ ; Hipokaliemie ⁽¹⁾
Tulburări psihice		Tulburări de somn	Depresie (și toate simptomele de agravare asociate)	Dezorientare (și toate simptomele de agravare asociate)	Halucinație; Confuzie (mai ales la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor simptome în cazul preexistenței)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; Amețelă	Tulburări ale gustului		Parastezie
Tulburări oculare			Tulburări ale vederii / vedere încețoșată		
Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; Greață / vărsături; Distensie abdominală și balonare; Constipație; Gură uscată; Dureri abdominale și disconfort			Colita microscopică
Tulburări hepatobiliare		Creșterea nivelului enzimelor hepatice (transaminaze, γ -GT)	Nivel crescut al bilirubinei		Leziuni hepatocelulare; Icter; Insuficiență hepatocelulară

Frecvență Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată / exantem / erupție; Prurit	Urticarie; Angioedem		Sindromul Stevens-Johnson; sindromul Lyell (NET); 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 șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)	Artralgie; Mialgie		Spasm muscular ⁽²⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită interstițială (cu posibilă progresie spre insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboflebită la locul injectării	Astenie, oboseală și stare de rău	Temperatura corpului crescută; Edem periferic		

1. Hipocalcemia și/sau hipokaliemia pot fi legate de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)
2. Spasm muscular ca o consecință a tulburărilor 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

Până în prezent nu s-a raportat niciun simptom de supradozaj la om. Expunerea sistemică de până la 240 mg administrat intravenos timp de 2 minute a fost bine tolerată. 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 de suport, nu există recomandări terapeutice specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tulburări legate de aciditatea gastrică, inhibitori ai pompei de protoni, cod ATC: A02BC02

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un benzimidazol substituit 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 celulele parietale, unde inhibă enzima H⁺, K⁺-ATPaza, adică etapa finală în producția de acid clorhidric în stomac. Inhibiția este dependentă de doză și afectează atât secreția acidă bazală, cât și cea stimulată. Majoritatea pacienților nu prezintă simptome în decurs de 2 săptămâni. Ca și în cazul altor inhibitori ai pompei de protoni și inhibitori ai receptorilor H₂, tratamentul cu pantoprazol reduce aciditatea stomacului și, prin urmare, crește gastrina proporțional cu reducerea acidității. Creșterea gastrinei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzima distal de nivelul receptorului celular, poate inhiba secreția de acid clorhidric independent de stimularea de către alte substanțe (acetilcolină, histamina, gastrină). Efectul pantoprazolului este același indiferent dacă este administrat oral sau intravenos.

Efecte farmacodinamice

Valorile gastrinei în condiții de repaus alimentar cresc în timpul tratamentului cu pantoprazol. La utilizarea de scurtă durată, în majoritatea cazurilor aceste valori nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În timpul unui tratament de lungă durată, nivelul 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 au fost observate 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 antisecretoarii 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 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

Farmacocinetica generală

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

orală, cât și după cea intravenoasă.

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.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare 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 plasmatică 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 materiile fecale. Principalul metabolit existent atât în ser, cât și în urină, este desmetilpantoprazolul, care se conjugă cu sulfatul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare 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 lenți. 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 lenți, decât la subiecții cu enzima CYP2C19 funcțională (metabolizatori rapizi). 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). Similar subiecților sănătoși, pantoprazolul are un timp de înjumătățire plasmatică scurt. Doar mici cantități de pantoprazol sunt dializate. Cu toate că principalul metabolit are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare întârziat într-o proporție moderată (2-3 ore), excreția este totuși rapidă și, astfel, nu are loc acumularea.

Insuficiența hepatică

Cu toate că pentru pacienții cu ciroză hepatică (clasele A și B conform clasificării Child) valorile timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare cresc până la 7-9 ore, iar 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 creștere ușoară 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 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 durată de 2 ani privind carcinogenitatea efectuate la șobolan 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 șobolan și la femelele de șoarece și au fost interpretate ca fiind rezultatul unei rate metabolice înalte a pantoprazolului în ficat.

O creștere ușoară a modificărilor neoplazice ale tiroidei a fost observată la grupul de șobolan care au primit cea mai mare doză (200 mg/kg). Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol în descompunerea tiroxinei la ficatul de șobolan. Deoarece doza terapeutică la om este scăzută, nu sunt de așteptat efecte dăunătoare asupra glandelor tiroide.

În cadrul unui studiu peri-postnatal asupra funcției de reproducere, efectuat la șobolan, conceput în scopul evaluării dezvoltării osoase, au fost observate semne de toxicitate la pui (mortalitate, greutate corporală medie mai redusă, creștere medie mai redusă a greutății corporale și creștere osoasă redusă) la expuneri (C_{max}) de aproximativ 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om. Până la finalul fazei de recuperare, parametrii osoși au fost similari în toate grupurile, iar greutățile corporale au prezentat de asemenea o tendință de reversibilitate după o perioadă de recuperare fără administrarea medicamentului. Mortalitatea crescută a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de 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 șobolan, cu doze ușor mai scăzute, nu a relevat reacții adverse la doze de 3 mg/kg comparativ cu o doză redusă de 5 mg/kg în acest studiu.

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

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-lui)
Edetat disodic

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 2 ani

Soluția reconstituită:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției injectabile reconstituite a fost demonstrată pentru 24 ore la temperatura de 25 °C.

Soluția diluată:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției injectabile reconstituite și diluată pentru administrare intravenoasă a fost demonstrată pentru 12 ore la temperatura de 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 ore la 2-8 °C, cu excepția situației când reconstituirea/diluare are loc în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30 °C.

Păstrați flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, diluare și prima deschidere vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon tubular din sticlă incoloră de tip I, de 10 ml, cu gât de 20 mm, închis cu dop de cauciuc bromobutil de culoare gri de 20 mm și sigilat cu sigiliu din aluminiu cu disc de polipropilenă.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon, 5 flacoane, 10 flacoane și 20 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Se prepară o soluție gata de utilizare prin injectarea a 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în flaconul care conține pulberea. Această soluție poate fi administrată direct. Soluția injectabilă reconstituită este stabilă fizic și chimic pe o perioadă de 24 de ore la 25 °C.

Soluție diluată:

Flaconul care conține pulberea se reconstituie cu 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), care se diluează ulterior cu 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) (adică un nivel de concentrație de aproximativ 0,4 mg/ml).

Soluția reconstituită și diluată de medicament astfel obținută este compatibilă fizic și stabilă chimic pe o perioadă de 12 ore cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) la 25 °C. Pentru diluare trebuie utilizate recipiente din plastic.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Pantoprazol AptaPharma nu trebuie preparat sau amestecat cu alți solvenți decât cei indicați. Medicamentul trebuie administrat intravenos pe o perioadă de 2 - 15 minute.

Conținutul flaconului este numai pentru o singură utilizare. Orice soluție care a rămas în recipient sau al cărui aspect vizual s-a modificat (de exemplu, dacă se observă tulburare sau sedimente) trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Aspectul medicamentului după reconstituire este o soluție limpede de culoare incoloră până la gălbuie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16194/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: august 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2025