

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol Kalceks 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 uniformă albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pantoprazolul este indicat pentru utilizare la adulți pentru:

- esofagită de reflux.
- ulcer gastric și duodenal.
- sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii 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 pantoprazolului 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 trebuie întrerupt și trebuie administrat în schimb 40 mg de pantoprazol pe cale orală.

Doze

Ulcer gastric și duodenal, esofagită de reflux

Doza recomandată este de 40 mg pantoprazol pe zi.

Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice

Pentru controlul pe termen lung al sindromului Zollinger-Ellison și al stări hipersecretorii patologice, doza inițială recomandată este de 80 mg pantoprazol pe zi. Ulterior, doza poate fi ajustată în funcție de măsurătorile secreției de acid gastric. La doze zilnice de peste 80 mg, doza trebuie împărțită și administrată de două ori pe zi. O creștere temporară a dozei peste 160 mg pantoprazol este posibilă, dar nu trebuie aplicată mai mult decât este necesar pentru un control adecvat al acidului.

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

Populații speciale

Pacienți cu insuficiență hepatică

O doză zilnică de 20 mg pantoprazol nu trebuie depășită la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pantoprazolului intravenos la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, acest medicament nu este recomandat copiilor sub 18 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.2. Cu toate acestea, pe baza acestor date, nu se poate face nicio recomandare de doză.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Acest medicament trebuie reconstituit sau reconstituit și diluat înainte de utilizare. Trebuie administrat intravenos într-un interval cuprins între 2-15 minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea sau reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, benzimidazoli substituiți 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 tumorilor maligne gastrice și poate întârzia diagnosticul. În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, pierdere semnificativă în greutate neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melaena) și atunci când este suspectat sau prezent ulcerul gastric, tumora malignă trebuie exclusă.

Trebuie avute în vedere investigații suplimentare dacă simptomele persistă în ciuda tratamentului adecvat.

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).

Administrare 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, Campylobacter sau *C. difficile*.

Hipomagnezemie

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, dar 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 începe 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 hipomagnezemie (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 (peste 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.

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 Pantoprazol Kalceks. 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.

Interferență cu testele de laborator

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

Excipienți

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

Datorită inhibării profunde și de lungă durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate reduce absorbția medicamentelor pentru care o valoare acidă a pH-ului gastric este un factor important pentru biodisponibilitatea orală (de exemplu, unele antifungice azolice precum ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente, de exemplu erlotinib).

Inhibitori de protează HIV

Utilizarea concomitentă a pantoprazolului cu inhibitori de protează HIV (cum ar fi atanazavir), a căror absorbție depinde de o valoare a pH-ului gastric acid, nu este recomandată din cauza biodisponibilității

semnificativ reduse (vezi pct. 4.4). Dacă combinația inhibitorilor de protează HIV cu un inhibitor al pompei de protoni nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu, încărcarea virală). Doza de pantoprazol de 20 mg pe zi nu trebuie depășită. Poate fi necesară ajustarea dozei de inhibitori de protează HIV.

Anticoagulante cumarinice (fenprocumonă sau warfarină)

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau raportului internațional normalizat (INR). Cu toate acestea, au existat rapoartări izolate de creștere a INR și a timpului de protrombină la pacienții cărora li se administrează IPP și warfarină sau fenprocumonă concomitent. Creșterea INR și a timpului de protrombină poate duce la sângerare anormală și chiar la moarte. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumon pot necesita monitorizare pentru creșterea INR și a timpului de protrombină.

Metotrexat

S-a raportat că utilizarea concomitentă de metotrexat în doze mari (de exemplu, 300 mg) și inhibitori ai pompei de protoni crește concentrațiile de metotrexat la unii pacienți. Prin urmare, întreruperea temporară a pantoprazolului poate fi luată în considerare atunci când se utilizează doze mari de metotrexat, cum ar fi pentru tratamentul cancerului și psoriazisului.

Alte studii de interacțiuni

Pantoprazolul este metabolizat pe scară largă în ficat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450. Principala cale metabolică este demetilarea de către CYP2C19, alte căi metabolice includ oxidarea de către CYP3A4.

Studiile de interacțiune cu medicamente metabolizate de asemenea prin aceste căi, cum ar fi carbamazepina, diazepamul, glibenclamida, nifedipina și un contraceptiv oral care conține levonorgestrel și etinilestradiol, nu au evidențiat interacțiuni semnificative clinic.

Nu poate fi exclusă o interacțiune a pantoprazolului cu alte medicamente sau compuși care sunt metabolizați prin același sistem enzimatic.

Rezultatele unei game de studii de interacțiune demonstrează că pantoprazolul nu afectează metabolizarea substanțelor active metabolizate de CYP1A2 (cum ar fi cafeina, teofilina), CYP2C9 (cum ar fi piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (cum ar fi metoprolol), CYP2E1 (de exemplu etanol) sau nu interferează cu absorbția digoxinei legată de p-glicoproteina.

Nu au existat interacțiuni cu antiacidele administrate concomitent.

În studiile de interacțiune, nu au fost găsite interacțiuni relevante clinic când pantoprazolul a fost administrat concomitent cu antibioticele corespunzătoare (claritromicină, metronidazol, amoxicilină).

Medicamente care inhibă sau induc CYP2C19

Inhibitorii CYP2C19, cum ar fi fluvoxamina, pot crește expunerea sistemică la pantoprazol. O reducere a dozei poate fi luată în considerare pentru pacienții tratați pe termen lung 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 plasmatice ale IPP care sunt metabolizate prin aceste sisteme enzimatic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O cantitate moderată de date privind femeile gravide (între 300 și 1 000 de rezultate ale sarcinii) indică nicio toxicitate malformativă fetală/neonatală a pantoprazolului. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, utilizarea pantoprazolului trebuie evitată 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 pentru femeie.

Fertilitate

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. Cu toate acestea, 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

Este de așteptat ca aproximativ 5 % dintre pacienți să prezinte reacții adverse la medicamente. Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate la pantoprazol, clasificate în funcție de frecvența MedDRA, după cum urmează: 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 (nu se poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru toate reacțiile adverse raportate din experiența de după punerea pe piață, nu este posibilă aplicarea vreunei categorii de reacții adverse și, prin urmare, acestea sunt menționate cu frecvență „necunoscută”.

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

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				Agranulocitoză	Trombocitopenie; Leucopenie; Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție				Hiperlipidemie, 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; Amețeală	Tulburări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări ale vederii / vedere încețoșată		
Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; Greăță / 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
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecție cutanată / exantem / erupție; Prurit	Urticarie; Angioedem		Sindromul Stevens-Johnson; sindromul Lyell; Eritem multiform; 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	Tromboflebita 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

Nu sunt cunoscute simptome de supradozaj la om.

Expunerea sistemică cu până la 240 mg administrată intravenos timp de 2 minute, a fost bine tolerată.

Deoarece pantoprazolul se leagă în mare măsură de proteine, nu este ușor dializabil.

În cazul unui supradozaj cu semne clinice de intoxicație, în afară de tratamentul simptomatic și de susținere, nu se pot face 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 a jeun cresc sub tratamentul cu pantoprazol. În cazul utilizării pe termen scurt, în majoritatea cazurilor acestea nu depășesc limita superioară a normalului. În timpul tratamentului pe termen lung, nivelurile de gastrină se dublează în majoritatea cazurilor. O creștere excesivă apare însă doar în cazuri izolate. Ca urmare, o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL - asemănătoare enterocromafinei) din stomac este observată într-o minoritate de cazuri în timpul tratamentului pe termen lung (hiperplazie simplă până la adenomatoidă). Cu toate acestea, conform studiilor efectuate până acum, formarea de precursori carcinoizi (hiperplazie atipică) sau carcinoizi gastrici, așa cum s-a constatat în experimentele pe animale (vezi pct. 5.3) nu a fost observată la om.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica generală

Farmacocinetica nu variază după administrare unică sau repetată. În intervalul de doze de la 10 la 80 mg, cinetica plasmatică a pantoprazolului este lineară atât după administrarea orală, cât și după administrarea intravenoasă.

Distributie

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

Biotransformare

Pantoprazolul este metabolizat aproape exclusiv în ficat. Principala cale metabolică este demetilarea de către CYP2C19 cu conjugare ulterioară cu sulfat, o altă cale metabolică include oxidarea de către CYP3A4.

Eliminare

Timpul terminal de înjumătățire este de aproximativ 1 oră, iar clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/h/kg. Au fost câteva cazuri de subiecți cu eliminare întârziată. Datorită legării specifice a pantoprazolului de pompele de protoni ale celulei parietale, timpul de înjumătățire prin eliminare nu se corelează cu durata mult mai mare de acțiune (inhibarea secreției acide).

Eliminarea renală reprezintă calea principală de excreție (aproximativ 80 %) pentru metabolizii pantoprazolului, restul fiind excretat cu fecale. Principalul metabolit atât în ser cât și în urină este desmetilpantoprazolul, care este conjugat cu sulfat. Timpul de înjumătățire al metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este cu mult mai lung decât cel al pantoprazolului.

Populații speciale

Metabolizatori slabi

Aproximativ 3 % din populația europeană nu are o enzimă funcțională CYP2C19 (metabolizatori lenți). La acești indivizi, metabolismul pantoprazolului este probabil catalizat în principal de CYP3A4. După administrarea unei doze unice de 40 mg pantoprazol, aria medie de sub curba concentrației plasmatică în timp (ASC) a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii lenți decât la subiecții care au o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). Concentrațiile plasmatiche maxime medii au crescut cu aproximativ 60 %. Aceste constatări nu au implicații pentru doza pantoprazolului.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu se recomandă reducerea dozei atunci când pantoprazolul este administrat la pacienții cu insuficiență renală (inclusiv la pacienții dializați). Ca și în cazul voluntarilor sănătoși, timpul de înjumătățire al pantoprazolului este scurt. Numai cantități foarte mici de pantoprazol pot fi dializate. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire moderat prelungit (2-3 ore), excreția este totuși rapidă și astfel nu are loc acumularea.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Deși la pacienții cu ciroză hepatică (clasele A și B conform clasificării Child-Pugh) valorile timpului de înjumătățire au crescut între 7 și 9 ore, iar valorile ASC au crescut cu un factor de 5-7, concentrația maximă în ser a crescut doar ușor. cu un factor de 1,5 comparativ cu subiecții sănătoși.

Vârstnici

O ușoară creștere a ASC și C_{max} la voluntarii vârstnici, comparativ cu omologii mai tineri, nu este, de asemenea, relevantă din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

După administrarea de doze unice intravenoase de 0,8 sau 1,6 mg/kg pantoprazol la copii cu vârsta cuprinsă între 2-16 ani, nu a existat o asociere semnificativă între clearance-ul pantoprazolului și vârstă sau greutate. ASC și volumul de distribuție au fost în conformitate cu datele de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate după doze repetate și genotoxicitate.

În studiile de carcinogenitate de doi ani la șobolani s-au găsit neoplasme neuroendocrine. În plus, papiloame cu celule scuamoase au fost găsite în stomacul de șobolan. Mecanismul care duce la formarea carcinoizilor gastrici de către benzimidazoli substituiți a fost investigat cu atenție și permite concluzia că este o reacție secundară la nivelurile masiv crescute de gastrină seric care apar la șobolan în timpul tratamentului cronic cu doze mari. În studiile de doi ani la rozătoare, a fost observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani și la șoareci femele și a fost interpretat ca fiind datorat ratei metabolice ridicate a pantoprazolului în ficat.

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

Într-un studiu de reproducere peri-postnatal la șobolan, conceput pentru a evalua dezvoltarea osoasă, au fost observate semne de toxicitate pentru descendenți (mortalitate, greutate corporală medie mai mică, creștere medie mai mică în greutate corporală și creștere osoasă redusă) la expuneri (C_{max}) de aproximativ două ori mai mari decât expunerea clinică la om. Până la sfârșitul fazei de recuperare, parametrii osoși au fost similari între grupuri și greutățile corporale au avut, de asemenea, tendința spre reversibilitate după o perioadă de recuperare fără medicamente. Creșterea mortalității a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de înțarcare (până la vârsta de 21 de zile), care se estimează că corespunde sugarilor cu vârsta de până la 2 ani. Relevanța acestei descoperiri pentru populația pediatrică este neclară. Un studiu anterior peri-postnatal la șobolani la doze puțin mai mici nu a găsit efecte adverse la 3 mg/kg în comparație cu o doză mică de 5 mg/kg în acest studiu.

Investigațiile nu au evidențiat nicio dovadă de afectare a fertilității sau efecte teratogene.

Penetrarea placentei a fost investigată la șobolan și sa constatat că crește odată cu gestația avansată. Ca urmare, concentrația de pantoprazol la făt este crescută cu puțin timp înainte de naștere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Manitol (E 421)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după reconstituire sau reconstituire și diluare

Stabilitatea fizică și chimică în uz după reconstituire sau după reconstituire și diluție cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), a fost demonstrată pentru 24 ore la 2-8 °C și 25 °C.

Stabilitatea fizică și chimică în uz după reconstituire cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și diluție cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5 %), a fost demonstrată pentru 24 ore la 2-8 °C și 12 ore la 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

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituire sau reconstituire și diluare a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea este disponibilă în flacoane din sticlă incoloră de tip I, cu o capacitate de 10 ml. Flacoanele sunt închise cu dopuri din cauciuc bromobutitic și sigilate cu capsă detașabilă (*flip-off*) din aluminiu cu disc din polipropilenă.

Flacoanele sunt ambalate în cutii.

Mărimi de ambalaj: 1, 5, 10 sau 50 flacoane

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare.

O soluție gata reconstituită este realizată prin injectarea a 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în flaconul care conține pulberea. Soluția preparată poate fi administrată direct sau poate fi administrată după amestecarea acesteia cu 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție injectabilă cu glucoză 50 mg/ml (5 %).

Soluția preparată trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Aspectul medicamentului după reconstituire este o soluție limpede gălbuie. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letonia

Tel.: +371 67083320

E mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15052/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023