

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol Rompharm 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

#### Excipienți cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pantoprazol Rompharm 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă este indicat adulților 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 în domeniul sănătății și sub supraveghere medicală adecvată.

Administrarea intravenoasă de Pantoprazol Rompharm este recomandată numai dacă administrarea orală nu este posibilă.

Sunt disponibile date cu privire la utilizarea intravenoasă timp de până la 7 zile. Prin urmare, ori de câte ori tratamentul pe cale orală este posibil, tratamentul intravenos cu Pantoprazol Rompharm trebuie întrerupt și înlocuit cu pantoprazol 40 mg pe cale orală.

#### Doze

##### Ulcer gastric și duodenal, esofagită de reflux

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

##### Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice

Pentru controlul de lungă durată al sindromului Zollinger-Ellison și al altor stări hipersecretorii patologice pacienții trebuie să inițieze tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg Pantoprazol Rompharm intravenos. 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 intravenos 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 gravă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg de pantoprazol (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 intravenos la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu sunt stabilite. Prin urmare, pantoprazol intravenos 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 reconstituită este realizată cu 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Pentru instrucțiuni privind reconstituirea, vezi pct. 6.6. Soluția reconstituită poate fi administrată direct sau poate fi administrată după amestecarea cu 100 ml soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 55 mg/ml (5%).

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

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, 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 de 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 unui neoplasm.

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

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă enzimele hepatice trebuie monitorizate pe durata tratamentului cu pantoprazol, în special în timpul terapiei de lungă durată. În cazul în care nivelul enzimelor hepatice crește, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

### *Administrarea concomitentă cu inhibitori de proteaze HIV*

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

### *Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii*

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

### *Hipomagneziemie*

Hipomagneziemie severă a fost raportată la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare ale pompei de protoni (IPP), cum este 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. Hipomagneziemia poate duce la hipocalcemie și/sau la hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La pacienții cei mai afectați, în majoritatea cazurilor, simptomele de hipomagneziemie (și hipocalcemia și/sau hipokaliemia asociate cu 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), specialiștii 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, 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 radio-carpiană 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 artralgii, pacientul trebuie să solicite prompt asistență medicală, iar personalul medical trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Pantoprazol Rompharm. 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 plasmaticice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile privind tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Pantoprazol Rompharm 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 proprietăți farmacocinetice de absorbție pH-dependente

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 plasmatiche 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 metabolizați prin intermediul acestor sisteme enzimatic.

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

##### Sarcina

Numărul moderat de date privind femeile gravide (între 300-1000 de sarcini finalizate) nu au indicat o toxicitate malformativă sau fetoneonatală a pantoprazolului.

Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării Pantoprazol Rompharm 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Studiile efectuate la animale au demonstrat excreția pantoprazolului în laptele matern. Există informații insuficiente privind excreția pantoprazolului în laptele matern, însă a fost raportată excreția în laptele matern. Riscul pentru nou-născut/sugar nu poate fi exclus. Prin urmare, trebuie luată o decizie cu privire la continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea terapiei cu Pantoprazol Rompharm 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei cu Pantoprazol Rompharm pentru mamă.

##### Fertilitatea

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

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

Pantoprazol nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Reacții adverse la medicament, cum sunt senzația de amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8) pot apărea. 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).

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pentru pantoprazol, acestea sunt prezentate în următoarea ordine a frecvenței:

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

<b>Frecvență</b> <b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Frecvență necunoscută</b>
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie; leucopenie; pancitopenie.	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemii și creșteri ale nivelului de lipide (trigliceride, colesterol); modificări ale greutateii corporale		Hiponatriemie, hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); hipocalcemie <sup>(1)</sup> ; hipopotasemie
Tulburări psihice		Tulburări de somn	Depresie (și toate simptomele de agravare asociate)	Dezorientare (și toate simptomele de agravare asociate)	Halucinații; confuzie (în special la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor simptome în caz de preexistență a acestora)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; amețeală	Tulburări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere/ vedere încețoșată		
Tulburări gastrointestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; greață/ vărsături; distensie abdominală și balonare; constipație; xerostomie; durere și disconfort abdominal			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Creșterea enzimelor hepatice (transaminaze, $\gamma$ -GT)	Creșterea nivelului de bilirubină		Leziuni hepatocelulare; icter; insuficiență hepatocelulară

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii/exantem/erupții; prurit	Urticarie; angioedem		Sindrom Stevens-Johnson; sindrom Lyell; eritem multiform; fotosensibilitate; lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4) Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	Artralgie; mialgie		Spasm muscular <sup>(2)</sup>
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită tubulointerstițială (NTI) (cu posibilă progresie către insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboflebită la nivelul locului de administrare	Astenie, fatigabilitate și stare generală de rău	Creștere a temperaturii corpului; Edem periferic		

<sup>1</sup> Hipocalcemie în asociere cu hipomagneziemie (vezi pct. 4.4)

<sup>2</sup> Spasm muscular ca o consecință a tulburării 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://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**

Grupă farmacoterapeutică: inhibitori de pompă 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 din 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 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 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 C<sub>max</sub> 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 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.

O creștere ușoară a modificărilor neoplazice ale tiroidei a fost observată la grupul 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 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 șobolani, 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<sub>max</sub>) de aproximativ 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om. Până la finalul fazei de recuperare, parametri 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 șobolani, 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**

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

### **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 sigilat:*  
2 ani

*După reconstituire și diluție:*

După reconstituire, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 12 ore la temperatura de 25°C.

După reconstituire și apoi diluție cu 100 ml de soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 12 ore la temperatura de 25°C.

După reconstituire și apoi diluție cu 100 ml de soluție injectabilă glucoză monohidrat 55 mg/ml (5%), stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 6 ore la temperatura de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, termenul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. Păstrați flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat vezi pct. 6.3.

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

Flacon din sticlă incoloră tip I, închis cu dop din cauciuc bromobutlic și sigilat cu capsă din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 1, 5, 10 și 20 flacoane.

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

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

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.

Aspectul medicamentului după reconstituire este o soluție limpede de culoare gălbuie. Această soluție poate fi administrată direct sau poate fi administrată după amestecarea cu 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu o soluție injectabilă de glucoză monohidrat 55 mg/ml (5%). Trebuie folosite pentru diluție recipiente din sticlă sau plastic.

Pantoprazol Rompharm 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă nu trebuie preparat sau amestecat cu alți solvenți decât produsele specificate.

Medicamentul trebuie administrat intravenos, în decurs de 2-15 minute.

Conținutul flaconului este numai pentru o singură utilizare. Orice medicament rămas în recipient sau al cărui aspect vizual s-a modificat (de exemplu, dacă se observă că soluția este tulbure sau apare un sediment) trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov  
România

### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15342/2024/01-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

August 2019

Data reînnoirii – Martie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024