

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol SUN 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Esofagită de reflux
- Ulcer gastric și duodenal
- Sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Administrarea intravenoasă a Pantoprazol SUN este recomandată doar dacă administrarea orală nu este adecvată. Sunt disponibile date privind utilizarea intravenoasă timp de până la 7 zile. Prin urmare, imediat ce este posibil tratamentul oral, tratamentul cu Pantoprazol SUN i.v. trebuie întrerupt și trebuie administrat în schimb pantoprazol 40 mg pe cale orală.

##### *Doza recomandată*

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

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

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

Pentru tratamentul pe termen lung al sindromului Zollinger-Ellison și al altor afecțiuni hipersecretorii patologice, pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg Pantoprazol SUN. După aceea, doza poate fi crescută sau redusă după cum este necesar, prin intermediul unor măsurători ale secreției de acid gastric care să ghideze titrarea. În cazul dozelor mai mari de 80 mg pe zi, doza trebuie împărțită și administrată de două ori pe zi. Este posibilă o creștere temporară a dozei la o valoare mai mare de 160 mg pantoprazol, dar nu trebuie aplicată pe o perioadă mai lungă de timp decât este necesar pentru un control adecvat al nivelului de acid gastric.

În cazul în care este necesar un control rapid al nivelului de acid gastric, o doză inițială de 2 x 80 mg Pantoprazol SUN este suficientă pentru obținerea unei scăderi a producției de acid în limitele vizate (<10 mEq/h) în decurs de o oră la majoritatea pacienților.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Pantoprazol SUN la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, Pantoprazol SUN nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct 5.2, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu trebuie să se depășească o doză zilnică de 20 mg pantoprazol (jumătate de flacon de pantoprazol 40 mg) la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4.).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

### Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat de un cadru medical, sub supraveghere medicală corespunzătoare.

O soluție gata de utilizare este preparată în 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Soluția preparată poate fi administrată direct sau după amestecarea acesteia cu 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 55 mg/ml (5%).

După preparare, soluția trebuie utilizată în decurs de 12 ore.

Medicamentul trebuie administrat intravenos în interval de 2-15 minute.

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

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la 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. În prezența oricăror simptome alarmante (de exemplu, pierdere în greutate neintenționată semnificativă, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) și în cazul suspiciunii sau prezenței ulcerului gastric, trebuie exclus caracterul malign.

Trebuie luate în considerare investigații suplimentare dacă simptomele persistă în pofida tratamentului adecvat.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, valorile enzimelor 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*

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV a căror absorbție este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum este atazanavir, din cauza reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.5).

#### *Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii*

Tratamentul cu Pantoprazol SUN poate duce la un risc ușor crescut de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii cum sunt *Salmonella* și *Campylobacter* sau *Clostridium difficile*.

#### *Hipomagneziemie*

S-a raportat rar hipomagneziemie severă la pacienți tratați cu inhibitori de pompa 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, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot să nu fie vizibile la început și pot fi trecute cu vederea. Hipomagnezemia poate duce la hipocalcemie și/sau hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților afectați, simptomele hipomagneziemiei (și hipocalcemia și/sau hipopotasemie asociată cu hipomagneziemie) s-au ameliorat după refacerea rezervelor de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

Pentru pacienții la care se preconizează un tratament prelungit sau care utilizează IPP concomitent cu digoxină sau medicamente care pot cauza hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea valorilor plasmatiche de magneziu înainte de inițierea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

#### *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. 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.

#### *Fracturi osoase*

Inhibitorii pompei de protoni, în special dacă sunt utilizați în doze mari și pe perioade îndelungate (> 1 an), pot crește ușor riscul de fractură de șold, încheietură a mâinii și coloană vertebrală, preponderent 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 poate fi cauzată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri medicale în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamina D și calciu.

#### *Interferențe cu testele de laborator*

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu pantoprazol trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatiche 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.

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

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

#### *Medicamente cu proprietăți farmacocinetice de absorbție dependente de pH*

Din cauza unei inhibări profunde și de lungă durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbția medicamentelor pentru care pH-ul gastric este un determinant important al biodisponibilității orale, de exemplu, unele antimicotice azolice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, și alte medicamente, cum este erlotinib.

### *Inhibitori de protează HIV*

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV a căror absorbție este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum este atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.4).

Dacă se consideră că este inevitabilă administrarea concomitentă a inhibitorilor de protează HIV cu un inhibitor al pompei de protoni, se recomandă o monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcătura virală). Nu trebuie depășită o doză de pantoprazol de 20 mg pe zi. Este posibil ca doza de inhibitor de protează HIV să fie ajustată.

### *Anticoagulante cumarinice (fenprocumon sau warfarină)*

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau INR. Cu toate acestea, au existat raportări de creștere a INR și a timpului de protrombină la pacienții cărora li se administrează IPP și warfarină sau fenprocumon concomitent. Creșteri ale INR și a timpului de protrombină pot duce la sângerări anormale și chiar la deces. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumon pot necesita monitorizare pentru creșterea INR și a timpului de protrombină.

### *Metotrexat*

S-a raportat că administrarea unei doze ridicate de metotrexat (de exemplu, 300 mg) concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni crește concentrațiile de metotrexat la unii pacienți. Prin urmare, în situațiile în care este utilizată o doză ridicată de metotrexat, de exemplu, în tratamentul cancerului și al psoriazisului, poate fi necesar să se ia în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu pantoprazol.

### *Alte studii privind interacțiunile*

Pantoprazolul este metabolizat în mare parte în ficat prin sistemul enzimatic al citocromului P450. Calea metabolică principală este demetilarea prin intermediul izoenzimei CYP2C19, alte căi metabolice incluzând oxidarea prin intermediul izoenzimei CYP3A4.

Studiile privind interacțiunile cu medicamente care sunt, de asemenea, metabolizate prin aceste căi, cum sunt carbamazepină, diazepam, glibenclamidă, nifedipină și un contraceptiv oral care conține levonorgestrel și etinilestradiol, nu au relevat interacțiuni clinic semnificative.

Nu poate fi exclusă interacțiunea pantoprazolului cu alte medicamente sau compuși care sunt metabolizați utilizând același sistem enzimatic.

Rezultatele unei serii de studii privind interacțiunile demonstrează că pantoprazolul nu afectează metabolismul substanțelor active metabolizate prin izoenzima CYP1A2 (cum sunt cafeină, teofilină), izoenzima CYP2C9 (cum sunt piroxicam, diclofenac, naproxen), izoenzima CYP2D6 (cum este metoprolol), izoenzima CYP2E1 (cum este etanol) sau nu interferează cu absorbția de digoxină asociată glicoproteinei P.

Nu au existat interacțiuni cu antiacide administrate concomitent.

Au fost, de asemenea, efectuate studii privind interacțiunile în urma administrării concomitente de pantoprazol cu antibioticele respective (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu s-au constatat interacțiuni clinic relevante.

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

Inhibitori ai CYP2C19, cum este fluvoxamina ar putea crește expunerea sistemică de pantoprazol. Reducerea dozei poate fi luată în considerare pentru pacienții tratați pe termen lung cu doze mari de pantoprazol, sau cei cu insuficiență hepatică.

Inductorii de enzime care afectează CYP2C19 și CYP3A4, cum sunt rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatice ale IPP care sunt metabolizate prin aceste sisteme de enzime.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

O cantitate moderată de date privind femeile gravide (între 300-1000 sarcinii rezultate) nu indică malformații sau toxicitate feto/neonatală la pantoprazol. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Pantoprazol SUN în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Studiile la animale au relevat eliminarea de pantoprazol în laptele matern. Nu există informații suficiente privind eliminarea în laptele uman dar a fost raportată eliminarea în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născut/sugar. Prin urmare, o decizie privind eventualitatea continuării/întreruperii alăptării sau continuării/întreruperii tratamentului cu Pantoprazol SUN trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării copilului și de beneficiul tratamentului cu Pantoprazol SUN pentru mamă.

##### Fertilitatea

Nu au existat dovezi ale afectării fertilității în urma administrării de pantoprazol în studiile la animale .

#### 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.

Se pot produce reacții adverse la medicament, cum sunt amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

La aproximativ 5% din pacienți se preconizează că vor apărea reacții adverse la medicament (RAM).

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate în asociere cu pantoprazolul, clasificate în funcție de următoarele grupe de frecvență:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru toate reacțiile adverse raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, nu este posibilă aplicarea unei frecvențe a reacțiilor 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.

Tabelul 1. Reacții adverse asociate cu pantoprazolul în studii clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață

Frecvență	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Clasă de aparate și organe					

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 valorilor lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări ponderale		Hiponatriemie Hipomagneziemie. (vezi pct. 4.4) Hipocalcemie <sup>(1)</sup> Hipopotasemie <sup>(1)</sup>
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Depresie (și orice agravări)	Dezorientare (și orice agravări)	Halucinații; confuzie (în special la pacienții cu predispoziție, precum și agravarea acestor simptome în cazul preexistenței acestora)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli	Tulburări ale gustului		Parestezii
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		Valori crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze, GGT)	Valori crescute ale bilirubinei		Leziuni hepatocelulare; icter; insuficiență hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii/exa	Urticarie; angioedem		Sindrom Stevens-Johnson; sindrom Lyell;

		ntem/erupții; prurit			eritem polimorf; fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4); Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură a șoldului, articulației mâinii sau coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)	Artralgie; mialgie		Spasme musculare <sup>(2)</sup>
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită tubulo- interstițială (NTI) (cu posibilă progresie la insuficiență renală)
Tulburări ale aparaturii genital și sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboflebi tă la locul de injectare	Astenie, fatigabilitate și indispoziție generală	Temperatură crescută a corpului; edem periferic		

<sup>1</sup> Hipocalcemia și/sau hipokaliemia poate fi legată de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)

<sup>2</sup> Spasme musculare ca și 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](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există simptome cunoscute de supradozaj la om.

Expunerea sistemică la o doză de până la 240 mg administrată intravenos în decurs de 2 minute a fost bine tolerată.

Întrucât pantoprazolul se leagă în mare parte de proteine, nu este ușor dializabil.

În cazul unui supradozaj cu semne clinice de intoxicație, pe lângă tratamentul simptomatic și de susținere, nu se pot formula recomandări terapeutice specifice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC02

#### Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un substituent de benzimidazol care inhibă secreția acidului gastric printr-un blocaj specific al pompelor de protoni ale celulelor parietale.

Pantoprazolul este convertit în forma sa activă în mediul acid din celulele parietale, unde inhibă enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPază, respectiv, etapa finală în producția de acid clorhidric în stomac. Inhibiția este dependentă de doză și afectează secreția de acid atât bazală, cât și stimulată. La majoritatea pacienților, remisia simptomelor are loc în decurs de 2 săptămâni. Similar altor inhibitori ai pompei de protoni și inhibitori ai receptorilor  $H_2$ , tratamentul cu pantoprazol reduce aciditatea din stomac și crește astfel concentrația de gastrină proporțional cu reducerea acidității. Creșterea concentrației de gastrină este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de nivelul receptorilor celulari, poate inhiba secreția de acid clorhidric independent de stimularea cu alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este același, indiferent dacă medicamentul se administrează pe cale orală sau intravenoasă.

#### Efecte farmacodinamice

Pantoprazolul crește valorile gastrinei la pacienții cu repaus alimentar. În cazul utilizării pe termen scurt, acestea nu depășesc, în majoritatea situațiilor, limita superioară a valorilor normale. În timpul tratamentului pe termen lung, valorile gastrinei se dublează în majoritatea cazurilor. O creștere excesivă apare însă doar în cazuri foarte rare. Prin urmare, o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine (ECL) specifice din stomac este observată în puține cazuri în timpul tratamentului pe termen lung (hiperplazie simplă până la adenomatoasă). Cu toate acestea, conform studiilor realizate până în prezent, formarea de precursori carcinoizi (hiperplazie atipică) sau carcinoizi gastrici constatați în experimentele la animale (vezi pct. 5.3) nu a fost observată la om.

O influență a unui tratament pe termen lung cu pantoprazol cu durată mai mare de un an asupra parametrilor endocri ai tiroidei nu poate fi complet exclusă, conform rezultatelor studiilor la animale.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice 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

#### Farmacocinetică generală

Farmacocinetica nu variază în urma unei singure administrări sau a unei administrări repetate. În intervalul de doze de 10-80 mg, cinetica plasmatică a pantoprazolului este lineară atât după administrarea orală, cât și după cea intravenoasă.

#### Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a pantoprazolului este de aproximativ 98%. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,15 l/kg.

#### Metabolizare



Substanța este metabolizată aproape exclusiv în ficat. Calea metabolică principală este demetilarea prin intermediul izoenzimei CYP2C19, urmată de conjugarea cu sulfat, alte căi metabolice incluzând oxidarea prin intermediul izoenzimei CYP3A4.

#### Eliminare

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

Eliminarea pe cale renală reprezintă principala cale de excreție (aproximativ 80%) pentru metabolizii pantoprazolului, restul excretându-se în materiile fecale. Metabolitul principal atât în ser, cât și în urină, este desmetilpantoprazol, care este conjugat cu sulfat. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este mult mai lung decât cel al pantoprazolului.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Metabolizatori lenți*

Aproximativ 3% din populația europeană prezintă o lipsă a unei enzime CYP2C19 funcționale, acești indivizi fiind numiți metabolizatori cu activitate enzimatică lentă. La aceste persoane, metabolismul pantoprazolului este probabil catalizat în principal de izoenzima CYP3A4. După administrarea unei doze unice de 40 mg pantoprazol, aria medie de sub curba concentrației plasmatice în timp a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă decât la subiecții cu o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori cu activitate enzimatică extensivă). Concentrațiile plasmatice maxime medii au crescut cu aproximativ 60%. Aceste constatări nu au implicații pentru stabilirea dozelor de pantoprazol.

##### *Insuficiența renală*

Nu se recomandă reducerea dozei atunci când pantoprazolul se administrează la pacienți cu insuficiență renală (incluzând pacienți cu dializă). Similar subiecților sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al pantoprazolului este scurt. Doar cantități foarte mici de pantoprazol sunt dializate. Deși metabolitul principal are un timp de înjumătățire plasmatică moderat întârziat (2-3 h), excreția este în continuare rapidă și astfel nu are loc acumularea.

##### *Insuficiența hepatică*

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

##### *Pacienți vârstnici*

De asemenea, o ușoară creștere a valorilor ASC și  $C_{max}$  la voluntarii vârstnici în comparație cu omologii lor tineri nu este clinic relevantă.

##### *Copii și adolescenți*

În urma administrării de doze intravenoase unice de 0,8 sau 1,6 mg/kg pantoprazol la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 16 ani, nu a existat o asocieră semnificativă între clearance-ul pantoprazolului și vârstă sau greutate. ASC și volumul de distribuție au fost în concordanță 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 farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În cadrul studiilor de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuate la șobolani, s-au constatat neoplasme neuroendocrine. În plus, papiloame scuamocelulare au fost identificate în regiunea cardială a stomacului la șobolani. Mecanismul care duce la formarea de carcinoizi gastrici de către substituenții de

benzimidazol a fost investigat cu atenție și s-a concluzionat că este o reacție secundară la concentrațiile de gastrină serică crescute masiv, care apar la șobolani în timpul tratamentului cronic cu doze mari. În cadrul studiilor de doi ani la rozătoare, s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani și femelele de șoarece și s-a interpretat că acest lucru se datorează ratei metabolice crescute a pantoprazolului în ficat.

A fost observată o ușoară creștere a modificărilor neoplazice ale tiroidei în cadrul grupului de șobolani care a primit doza maximă (200 mg/kg). Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol în ceea ce privește descompunerea tiroxinei în ficatul șobolanilor. Deoarece doza terapeutică la om este redusă, nu se preconizează efecte adverse asupra glandei 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 greutatei 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, parametri osoși au fost similari în toate grupurile, iar greutatea corporală 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 înțârcare (vârsta până la 21 zile), ceea ce se estimează că ar corespunde vârstei de până la 2 ani la sugari. Relevanța acestei constatări pentru copii și adolescenți nu este clară. Un studiu peri-postnatal anterior efectuat la șobolani, cu doze ușor mai scăzute, nu a relevat efecte adverse la doze de 3 mg/kg comparativ cu o doză redusă de 5 mg/kg în acest studiu.

În studiile privind funcția de reproducere la animale, au fost observate semne de ușoară fetotoxicitate la doze mai mari de 5 mg/kg.

Investigațiile nu au relevat dovezi de afectare a fertilității sau efecte teratogene.

Gradul de penetrare a barierei placentare a fost investigat la șobolani și s-a constatat o creștere a acestuia odată cu înaintarea gestației. Prin urmare, concentrația de pantoprazol la nivelul fătului este crescută cu puțin timp înainte de parturiție.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fără excipienți.

### **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

După reconstituire, sau după reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 12 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere și diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de depozitare pentru utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

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

Flacon tubular din sticlă incoloră de tip I de 10 ml cu dop gri din cauciuc bromobutilic, închis ermetic cu un sigiliu roșu din aluminiu flip-off detașabil.

Pantoprazol SUN 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă este furnizat în ambalaje conținând 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**

O soluție gata de utilizare este preparată prin injectarea a 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul în care se află pulberea. Aspectul medicamentului după reconstituire este cel al unei soluții limpezi incoloră, practic fără particule. Această soluție poate fi administrată direct sau după amestecarea acesteia cu 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 55 mg/ml (5%). Pentru diluare trebuie utilizate recipiente din sticlă sau plastic.

Pantoprazol SUN nu trebuie preparat sau amestecat cu alți solvenți decât cei menționați.

Medicamentul trebuie administrat intravenos în interval de 2-15 minute.

Conținutul flaconului este de unică folosință. Orice medicament care a rămas în recipient sau al cărui aspect vizual s-a modificat (de exemplu, se observă o tulburare sau precipitare) trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Țările de Jos

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8472/2016/01-04

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

Data reînnoirii autorizației – Ianuarie 2016

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

Octombrie 2023