

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolpaza 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

Fiecare flacon conține citrat de sodiu dihidrat 5,0 mg și hidroxid de sodiu q.s.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere sau masă poroasă albă sau aproape albă, uniformă.

În cazul reconstituirii cu 10 ml soluție NaCl 0,9%, pH-ul soluției este de aproximativ 10, iar osmolalitatea este de aproximativ 382 mOsm/kg.

Dacă soluția reconstituită se diluează ulterior cu 100 ml soluție NaCl 0,9% sau 100 ml soluție glucoză 5%, pH-ul este de aproximativ 9, respectiv 8,5.

### 4 DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Nolpaza este indicat utilizării la adulți pentru:

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Acest medicament trebuie administrat de către un cadru medical calificat și sub supraveghere medicală adecvată.

Administrarea intravenoasă de pantoprazol este recomandată numai dacă administrarea orală nu este posibilă. Datele sunt disponibile pentru administrarea intravenoasă pentru o perioadă de până la 7 zile. De aceea, când tratamentul oral este posibil, tratamentul cu pantoprazol administrat intravenos trebuie întrerupt și trebuie administrat pantoprazol 40 mg pe cale orală.

##### Doze recomandate

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

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

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

Pentru tratamentul de lungă durată al sindromului Zollinger-Ellison și al altor afecțiuni hipersecretorii patologice, pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg pantoprazol administrat intravenos. Ulterior, doza poate fi stabilită treptat prin creștere sau descreștere, după caz, utilizând ca referință determinările secreției acide gastrice. În cazul administrării unei doze de peste 80 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată de două ori pe zi. O creștere temporară a dozei peste 160 mg pantoprazol este posibilă, dar nu trebuie menținută mai mult decât este necesar pentru controlul corespunzător al acidității.

În cazul în care este necesar un control rapid al acidității gastrice, la majoritatea pacienților este suficientă o doză inițială de 2 x 80 mg pantoprazol administrat intravenos pentru scăderea acidității gastrice la valorile necesare (< 10 mEq/oră), în decurs de o oră.

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

#### Insuficiență hepatică

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

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozelor.

#### Copii și adolescenți

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

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

### Mod de administrare

Soluția pentru utilizare este obținută prin reconstituire în 10 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Pentru instrucțiuni privind prepararea, vezi pct. 6.6. Soluția reconstituită poate fi administrată direct sau după diluare cu 100 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

După reconstituire, soluția trebuie utilizată în decurs de 12 ore (vezi pct. 6.3).

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, valorile plasmatice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate regulat în timpul tratamentului. În caz de creștere a valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice, tratamentul cu pantoprazol administrat intravenos trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

### Tumori maligne gastrice

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele unei tumori maligne gastrice și poate întârzia diagnosticarea. 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 exclus caracterul malign.

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

### Administrarea concomitentă cu inhibitori de protează HIV

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum ar fi atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității lor (vezi pct 4.5).

### Infecțiile bacteriene gastro-intestinale

Tratamentul cu Nolpaza poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale determinate de bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

### Hipomagneziemie

S-a raportat rareori apariția de hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare de pompă 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 aritmii ventriculare, însă aceste manifestări pot avea un debut insidios și pot fi trecute cu vederea. Hipomagneziemia poate cauza hipocalcemie și hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La cei mai mulți dintre pacienții afectați, simptomele de hipomagneziemie (și hipocalcemie și/sau hipokaliemie asociate cu hipomagneziemia) s-au ameliorat după începerea tratamentului cu magneziu și încetarea administrării 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 din sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și, periodic, în timpul tratamentului.

### Fracturi

Administrarea de medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), în special în doze mari și pe perioade îndelungate (peste 1 an), poate crește ușor riscul de fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală, predominant 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 să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

### Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni (IPP) este asociată cu cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat subacut (LECS). Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse razelor solare, și sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze medicului, care trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Nolpaza. Apariția LECS după un tratament anterior cu un IPP, poate crește riscul apariției LECS și la alți IPP.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

### 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

Nolpaza 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.

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

##### Medicamente cu farmacocinetică a absorbției dependentă de pH

Din cauza inhibării puternice și de durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbția altor medicamente, în cazul în care pH-ul gastric este un determinant important al biodisponibilității după administrarea pe cale orală, de exemplu antifungice azolice precum ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente precum erlotinibul.

##### Inhibitori de protează HIV

Nu este recomandată administrarea concomitentă de pantoprazol cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția este dependentă de pH-ul acid intragastric, cum este atazanavirul, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității lor (vezi pct 4.4).

În cazul în care combinarea de inhibitori de protează HIV cu un inhibitor al pompei de protoni este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu încărcarea virală). Nu trebuie depășită doza de 20 mg de pantoprazol pe zi. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de inhibitor de protează 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 a timpului de protrombină la pacienții tratați concomitent cu IPP și warfarină sau fenprocumonă. Creșteri ale INR și ale timpului de protrombină pot duce la sângerări anormale și chiar deces. Pentru pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă poate fi necesară monitorizarea creșterii INR și a timpului de protrombină.

##### Metotrexat

În timpul utilizării concomitente de metotrexat în doze mari (de exemplu, 300 mg) și inhibitori de pompă de protoni, la unii pacienți, s-au raportat creșteri ale concentrației plasmatice a metotrexatului. De aceea, în schemele de tratament în care se utilizează doze mari de metotrexat, de exemplu pentru tratamentul neoplasmelor sau al psoriazisului, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării pantoprazolului.

##### Alte studii de interacțiune

Pantoprazolul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450. Calea principală de metabolizare este demetilarea prin intermediul izoenzimei CYP2C19, iar alte căi metabolice includ oxidare prin intermediul izoenzimei CYP3A4.

În studiile de interacțiune cu medicamente metabolizate prin intermediul aceluiași sistem enzimatic, cum sunt carbamazepină, diazepam, glibenclamidă, nifedipină și contraceptive orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol, nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic.

O interacțiune a pantoprazolului cu alte produse medicamentoase sau combinații, care sunt metabolizate folosind același sistem enzimatic, nu poate fi exclusă.

Rezultatele unor studii de interacțiune au demonstrat că pantoprazolul nu influențează metabolizarea unor substanțe active prin intermediul izoenzimei CYP1A2 (cum sunt cafeina, teofilina), izoenzimei CYP2C9 (cum sunt piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), izoenzimei CYP2D6 (cum este metoprololul), izoenzimei CYP2E1 (cum este etanolul) și nici nu interferează cu absorbția digoxinei mediată de p-glicoproteină.

Nu s-au observat interacțiuni la administrarea concomitentă cu antiacide.

Au fost efectuate studii de interacțiune și în cazul administrării concomitente de pantoprazol și anumite antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic.

#### Medicamente 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 la pacienții tratați pe termen lung cu doze mari de pantoprazol, sau la 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 intermediul acestor sisteme enzimatic.

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

#### Sarcina

O cantitate moderată de informații privind femeile gravide (între 300-1000 de sarcini urmărite) au indicat lipsa efectelor teratogene sau toxicității fetoneonatale pentru 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 Nolpaza în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat excreția de pantoprazol în laptele matern. Nu există informații suficiente privind excreția de pantoprazol în laptele uman, dar a fost raportată excreția sa în laptele uman. Un risc pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Prin urmare, o decizie de a se întrerupe alăptarea sau de a se întrerupe/opri tratamentul cu Nolpaza ar trebui să ia în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Nolpaza pentru femeie.

#### Fertilitatea

În urma studiilor efectuate la animale nu s-a obținut niciun indiciu de afectare a fertilității consecutiv administrării de pantoprazol (vezi pct. 5.3).

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

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

Pot apărea reacții adverse la medicament, cum sunt amețeli și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă prezintă astfel de simptome, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Se așteaptă ca o proporție de aproximativ 5% dintre pacienți să prezinte reacții adverse.

În tabelul următor sunt prezentate reacțiile adverse la pantoprazol, clasificate în funcție de frecvența de apariție:

- 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cazul reacțiilor adverse apărute în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, nu se poate lua în considerare frecvența de apariție, de aceea sunt menționate la categoria “cu frecvență necunoscută”.

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1: Reacții adverse la pantoprazol în studiile clinice și experiența de după punerea pe piață

<b>Frecvență</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Aparate, sisteme și organe</b>					
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie; leucopenie, pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemie și creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor (trigliceride, colesterol); Modificări ale greutateii corporale		Hiponatremie, Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4), hipocalcemie <sup>(1)</sup> ; hipopotasemie <sup>(1)</sup>
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Depresie (toate stadiile)	Dezorientare (toate stadiile)	Halucinații, confuzie (în special la pacienții cu predispoziție, precum și agravarea simptomelor preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli	Tulburări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere/vedere încețoșată		
Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; greață/vărsături; Distensie abdominală și meteorism Constipație Xerostomie Durere și disconfort abdominal			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice	Creștere a bilirubinemiei		Leziune hepatocelulară; Icter; Insuficiență hepatocelulară

		(transaminaze, $\gamma$ -GT)			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie/ exantem/ erupție; Prurit	Urticarie; Angioedem		Sindrom Stevens-Johnson; Sindrom Lyell; Eritem polimorf; Fotosensibilitate lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4); reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	Artralgie; Mialgie		Spasme musculare <sup>(2)</sup>
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită tubulo-interstițială (NTI) (cu evoluție posibilă spre insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și 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> Hipocalcemia și/sau hipopotasemia pot fi legate de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4).

<sup>(2)</sup> Spasme musculare, ca o consecință a perturbării electrolitemiei.

#### 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  
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**

##### Simptome

Nu sunt cunoscute simptomele supradozajului la om.

Dozele de până la 240 mg, administrate intravenos în decurs de 2 minute, au fost bine tolerate.

## Tratament

Deoarece pantoprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, nu este ușor dializabil. În caz de supradozaj cu semne clinice de intoxicație, în afară de tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale, nu se pot face alte recomandări de măsuri 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 benzimidazol substituit care inhibă secreția acidă gastrică prin blocarea specifică la nivelul pompelor de protoni din celulele parietale.

Pantoprazolul este convertit la forma sa activă, în mediul acid al celulelor parietale, unde inhibă enzima ATP-aza  $H^+/K^+$ , adică etapa finală de producere a acidului clorhidric în stomac. Inhibarea este dependentă de doză și influențează atât secreția acidă bazală, cât și secreția acidă provocată. La majoritatea pacienților, simptomele dispar în decurs de 2 săptămâni. Similar altor inhibitori de pompă de protoni și antagoniști ai receptorilor  $H_2$ , tratamentul cu pantoprazol determină reducerea acidității la nivelul stomacului și, astfel, o creștere a gastrinемiei, proporțională cu reducerea acidității. Creșterea gastrinемiei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de nivelul receptorilor celulari, substanța poate influența secreția de acid clorhidric, independent de stimularea cu alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este identic, indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

#### Efecte farmacodinamice

În timpul tratamentului cu pantoprazol, valorile gastrinei în perioada dintre mese sunt crescute. În cazul unui tratament pe o perioadă scurtă, în majoritatea cazurilor, aceste valori nu depășesc valorile maxime obișnuite. În timpul unui tratament de lungă durată, concentrațiile plasmatice ale gastrinei sunt dublate, în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, o mărire excesivă apare numai în cazuri izolate. Ca rezultat, în timpul unui tratament de lungă durată, într-un număr mic de cazuri, numărul celulelor endocrine specifice (ECL) din stomac crește ușor până la moderat (similar hiperplaziei adenomatoide). Totuși, conform studiilor efectuate până în prezent, apariția precursorilor tumorilor carcinoide (hiperplazie atipică) sau a tumorilor carcinoide gastrice, așa cum a fost observată în timpul testelor la animale (vezi pct. 5.3), nu a fost observată la om.

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.

După cum reiese din studiile efectuate la animale, nu poate fi exclusă influența unui tratament pe termen îndelungat cu pantoprazol, care depășește perioada de un an, asupra parametrilor endocrini ai tiroidei.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Farmacocinetică generală

Farmacocinetica nu variază după administrarea unei doze unice sau după administrarea de doze repetate. Pentru un interval de doze cuprinse între 10 și 80 mg, farmacocinetica pantoprazolului în plasmă este liniară, atât după administrarea orală, cât și după cea intravenoasă.



### Distribuție

Pantoprazolul se leagă de proteinele plasmatică într-o proporție de aproximativ 98%. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,15 l/kg.

### Metabolizare

Substanța este metabolizată aproape exclusiv la nivel hepatic. Calea principală de metabolizare este demetilarea prin intermediul izoenzimei CYP2C19, urmată de sulfoconjugare; alte căi metabolice includ oxidarea prin intermediul izoenzimei CYP3A4.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 oră și clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/oră pe kg. Au existat cazuri de subiecți la care s-a constatat o eliminare întârziată. Datorită legării specifice a pantoprazolului de pompele de protoni de la nivelul celulei parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este corelat cu o durată de acțiune mai lungă (inhibare a secreției acide).

Eliminarea renală reprezintă principala cale de excreție (aproximativ 80%) pentru metaboliții pantoprazolului, restul eliminându-se prin materiile fecale. Principalul metabolit, atât plasmatic cât și urinar, este desmetilpantoprazolul, care este sulfoconjugat. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este cu mult mai mare decât cel al pantoprazolului.

### *Grupe speciale de subiecți*

#### Insuficiență renală

Nu este necesară reducerea dozei atunci când pantoprazolul se administrează la pacienții cu disfuncție renală (incluzând pacienții cărora li se efectuează ședințe de dializă). Similar subiecților sănătoși, pantoprazolul are un timp de înjumătățire plasmatică scurt. Doar mici cantități de pantoprazol sunt dializate. Deși metabolitul principal are un timp de înjumătățire plasmatică moderat întârziat (2-3 ore), excreția este la fel de rapidă și, astfel, nu se produce acumulare.

#### Insuficiență hepatică

Cu toate că la pacienții cu ciroză hepatică (clasele A și B conform clasificării Child Pugh) valorile timpului de înjumătățire plasmatică au crescut până la 7 - 9 ore și valorile ASC au crescut cu un coeficient de 5 până la 7, concentrația plasmatică maximă a crescut doar ușor, de 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși.

#### Vârstnici

De asemenea, nu este relevantă clinic nici creșterea ușoară a valorilor ASC și  $C_{max}$  la voluntarii vârstnici, comparativ cu voluntarii mai tineri.

#### Metabolizatori lenți

Aproximativ 3% din populația Europei este reprezentată de persoane cu lipsa unei izoenzime CYP2C19 funcționale, de aceea sunt numite metabolizatori lenți. La aceste persoane, metabolizarea pantoprazolului este, probabil, catalizată de izoenzima CYP3A4. După administrarea unei doze unice de 40 mg pantoprazol, valoarea medie a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp) a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii lenți, comparativ cu subiecții care prezentau o izoenzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori rapizi). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatică maxime a fost crescută cu aproximativ 60%. Aceste date nu prezintă implicație asupra dozelor și modului de administrare ale pantoprazolului.

#### Copii și adolescenți

Ca urmare a administrării intravenoase a unei doze unice de 0,8 sau 1,6 mg/kg pantoprazol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani, nu a existat nicio asociere semnificativă între clearance-ul pantoprazolului și vârstă sau greutate. ASC și volumul de distribuție au fost în concordanță cu datele obținute 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.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, s-au descoperit neoplasme neuroendocrine. În plus, în cadrul unui studiu s-au descoperit papiloame cu celule scuamoase în partea anterioară a stomacului șobolanilor. Mecanismul care duce la formarea de tumori carcinoide gastrice după administrarea benzimidazolilor substituiți a fost atent investigat și duce la concluzia că este o reacție secundară la creșterea masivă a gastrinemiciei, care are loc la șobolan în timpul tratamentului.

În studiile cu durata de doi ani efectuate la rozătoare, s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani și femelele de șoareci, iar acestea au fost interpretate ca fiind determinate de metabolizarea hepatică intensă a pantoprazolului.

La un grup de șobolani cărora li s-a administrat cea mai mare doză (200 mg/kg) într-un studiu cu durata de doi ani, s-a observat o creștere ușoară a modificărilor neoplazice la nivelul tiroidei. Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol asupra degradării tiroxinei în ficatul șobolanilor. Nu se așteaptă reacții adverse tiroidiene la om, deoarece doza terapeutică este mică.

Într-un studiu de reproducere peri-postnatal la șobolan, conceput pentru a evalua dezvoltarea osoasă, au fost observate semne de toxicitate a descendenților (mortalitate, greutate corporală medie mai mică, creștere medie mai mică a greutății corporale și creștere osoasă redusă) la expuneri ( $C_{max}$ ) de aproximativ 2 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, o tendință spre reversibilitate după o perioadă de recuperare fără medicamente. Creșterea mortalității a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de înțărare (până la vârsta de 21 de zile), care se estimează a 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 ceva mai mici nu a găsit efecte adverse la 3 mg/kg în comparație cu o doză mică, de 5 mg/kg, utilizată în acest studiu.

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

Traversarea placentei a fost studiată la șobolan și s-a descoperit că aceasta crește o dată cu vârsta sarcinii. Ca urmare, concentrația de pantoprazol este ușor crescută la nivel fetal, înainte de naștere.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Citrát de sodiu dihidrat  
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**

Medicamentul în ambalajul original: 3 ani.

După reconstituire sau reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării este de 12 ore, la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

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

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului sub formă reconstituită și diluată, vezi pct. 6.3.

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

Flacon cu capacitatea de 15 ml, din sticlă incoloră de tip I, ermetizat cu dop din cauciuc clorobutlic, de culoare gri și capsă detașabilă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă 40 mg.

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

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Soluția pentru utilizare intravenoasă se obține prin injectarea a 10 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul cu pulbere. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră. Această soluție poate fi administrată direct sau după amestecare cu 100 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Pentru diluare trebuie utilizate flacoane din sticlă sau material plastic.

Pantoprazol 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă nu trebuie reconstituit sau amestecat cu alți solvenți decât cei menționați.

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 precipitat) trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

9011/2016/01-02-03-04

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

Data primei autorizări - August 2010

Data reînnoirii autorizației - Mai 2016

### **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024