

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pantoprazol Atb 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține edetat disodic 1 mg și hidroxid de sodiu q.s. pentru reglarea pH-ului.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (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 liofilizată de culoare albă până la aproape albă cu aspect poros.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pantoprazol Atb este indicat la adulți pentru:

- esofagită de reflux
- ulcer gastric și duodenal
- sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supraveghere medicală adecvată.

Administrarea intravenoasă de Pantoprazol Atb este recomandată numai dacă administrarea orală nu este adecvată. Sunt disponibile date privind utilizarea intravenoasă timp de până la 7 zile. Prin urmare, de îndată ce este posibilă terapia orală, tratamentul intravenos cu pantoprazol trebuie întrerupt și trebuie administrat în schimb 40 mg de pantoprazol pe cale orală.

Doze

Ulcer gastric și duodenal, esofagită de reflux

Doza recomandată este de 40 mg pantoprazol pe zi.

Sindromul Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice

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

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

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

O doză zilnică de 20 mg pantoprazol (jumătate de flacon de Pantoprazol Atb 40 mg) nu trebuie depășită la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

Copii

Siguranța și eficacitatea pantoprazolului intravenos la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, Pantoprazol Atb 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă nu este recomandat copiilor sub 18 ani.

Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare de doză.

Mod de administrare

O soluție gata de utilizare este preparată cu 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția reconstituită 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 50 mg/ml (5%).

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

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

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 involuntară semnificativă în greutate, vărsături recurente, disfagie, hematemă, 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).

Administrare 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 poate duce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella*, *Campylobacter* sau *C. difficile*.

Hipomagneziemie

Hipomagneziemia severă a fost raportată rar la pacienții tratați cu inhibitori de pompă de protoni (IPP), cum este pantoprazolul, 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 și aritmie ventriculară, dar acestea pot să nu fie vizibile la început și pot fi trecute cu vederea. Hipomagneziemia poate duce la hipocalcemie și/sau hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților afectați, simptomele hipomagneziemiei (asociată inclusiv cu hipocalcemie și/sau hipopotasemie) 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.

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 de încheietura mâinii 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. O parte din această creștere poate fi cauzată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de apariție a osteoporozei trebuie tratați conform ghidurilor clinice actuale și trebuie să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Reacții adverse cutanate grave (RACS)

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) care pot avea risc sau rezultat letal, în asociere cu pantoprazolul, cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.8).

La momentul prescrierii, pacienții trebuie avertizați cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru identificarea eventualelor reacții cutanate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea de pantoprazol trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, în special la nivelul acelor zone ale pielii expuse la soare, și dacă sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului și acesta trebuie să ia în considerare oprirea tratamentului cu Pantoprazol Atb. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni, poate crește riscul de LECS în cazul administrării altor inhibitori de pompă de protoni.

Interferarea cu testele de laborator

Nivelul crescut de cromogranină A (CgA) poate interfera cu investigațiile privind tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferare, tratamentul cu pantoprazol trebuie oprit 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 dependentă 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 (fenprocumonă sau warfarină)

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau INR. Cu toate acestea, au existat rapoartări de creștere a INR și a timpului de protrombină la pacienții cărora li se administrează IPP și warfarină sau fenprocumonă 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 fenprocumonă 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 cafeina, teofilina), 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 unele antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu s-au constatat interacțiuni clinic relevante.

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.

Interacțiuni între medicament și analizele de laborator

Au fost raportate cazuri de rezultate fals-pozitive la unele teste de screening din urină pentru tetrahydrocannabinol (THC) la pacienții cărora li s-a administrat pantoprazol. Trebuie avută în vedere o metodă de confirmare alternativă pentru verificarea rezultatelor pozitive.

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 Atb 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 uman, însă a fost raportată excreția în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/abținerea de la terapia cu pantoprazol trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu pantoprazol pentru femeie.

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

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

Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse la medicament, cum ar fi amețeli și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Este de așteptat ca aproximativ 5 % dintre pacienți să prezinte reacții adverse la medicamente.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate la pantoprazol, clasificate în funcție de frecvența MedDRA, după cum urmează: 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 vreunei categorii de reacții adverse și, prin urmare, acestea sunt menționate cu frecvență „necunoscută”.

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

Tabelul 1. Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice cu pantoprazol și în experiența ulterioară punerii pe piață

| Frecvență | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-----------|------------------------|--|---|---|
| Clasa de aparate, sisteme 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 | | Hiponatremie; Hipomagneziemie; (vezi pct. 4.4) Hipocalcemie ⁽¹⁾ ; Hipopotasemie ⁽¹⁾ |
| 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 | | Parestezie |
| Tulburări oculare | | | Tulburări de vedere/vedere | | |

| | | | | | |
|---|---------------------------------------|--|--|--|---|
| | | | încețoșată | | |
| Tulburări gastro-intestinale | 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, γ -GT) | Valori crescute ale bilirubinei | | 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 polimorf; Fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4); Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | Fractură a șoldului, articulației mâinii sau coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4) | Artralgie; Mialgie | | Spasme musculare ⁽²⁾ |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | | | Nefrită tubulo-interstițială (NTI) (cu posibilă progresie la insuficiență renală) |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | | | Ginecomastie | | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Tromboflebită la locul de injectare | Astenie, fatigabilitate și indispoziție generală | Temperatură crescută a corpului; Edem periferic | | |

1. Hipocalcemia și/sau hipopotasemia poate fi legată de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)

2. 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt cunoscute simptome de supradozaj la om.
Expunerea sistemică cu până la 240 mg administrată intravenos timp de 2 minute, a fost bine tolerată. Deoarece pantoprazolul se leagă în mare măsură de proteine, nu este ușor dializabil.
În cazul unui supradozaj cu semne clinice de intoxicație, în afară de tratamentul simptomatic și de susținere, nu se pot face recomandări terapeutice specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: 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 celulele 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, remisia simptomelor are loc în decurs 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 endocri 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 metabolii 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.

Grupuri 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.

Insuficiență 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.

Insuficiență 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 comparativ cu subiecții sănătoși.

Vârșnici

O creștere ușoară a valorilor ASC și Cmax la voluntarii în vârstă față de subiecții mai tineri, nu este 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 niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate după doze repetate și genotoxicitate.

În studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuate la șobolani, au fost observate neoplasme neuroendocrine. În plus, într-unul dintre studii, la nivelul fundului gastric al șobolanilor au fost identificate papiloame cu celule scuamoase. Mecanismul care conduce la formarea carcinoizilor gastrici de către benzimidazoli substituiți a fost investigat cu atenție și permite concluzia că aceasta este o reacție secundară la creșterea masivă a valorilor gastrinei serice apărute la șobolani în timpul tratamentului cronic cu doze mari.

În studiile cu durata de 2 ani realizate la rozătoare s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani (numai într-un singur studiu la șobolani) și la femelele de șoareci, și a fost interpretat ca fiind datorat vitezei mari de metabolizare a pantoprazolului în ficat.

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

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

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

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 reglarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie reconstituit sau amestecat cu alți solvenți, cu excepția celor menționați la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), stabilitatea fizică și chimică a soluției obținute a fost demonstrată pentru 24 ore la o temperatură de 2-8 °C și 25 °C.

După reconstituire și diluare cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), stabilitatea fizică și chimică a soluției obținute a fost demonstrată pentru 12 ore la o temperatură de 2-8 °C și 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească perioada de timp menționată mai sus privind stabilitatea fizică și chimică, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I, de 10 ml, închise cu dop gri din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al, cu disc din PP, care conțin pulbere pentru soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Prepararea soluțiilor pentru injectare

Soluția reconstituită:

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 care conține pulberea. Această soluție poate fi administrată direct. După preparare, soluția reconstituită este stabilă din punct de vedere fizic și chimic pentru o perioadă de 24 de ore la o temperatură de 2-8 °C și 25 °C.

Soluția diluată:

Flaconul în care se află pulberea se reconstituie cu 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), care se diluează în continuare cu 100 ml de soluție injectabilă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) cu obținerea unei concentrații de aproximativ 0,4 mg/ml. După preparare, soluția reconstituită și diluată este stabilă din punct de vedere fizic și chimic pentru o perioadă de 12 de ore la o temperatură de 2-8 °C și 25 °C. Pentru diluare trebuie utilizate recipiente din sticlă sau plastic.

Soluția se va utiliza imediat după reconstituire/diluare.

Soluția preparată trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Aspectul medicamentului după reconstituire este acela al unei soluții incolore până la slab gălbuie. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească perioada de timp menționată mai sus privind stabilitatea fizică și chimică, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Pantoprazol Atb nu trebuie reconstituit sau amestecat cu alți solvenți decât cei menționați.

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

Conținutul flaconului este destinat numai pentru o singură utilizare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16563/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.