

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zencopan 40 mg comprimate gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 40 mg (echivalent cu pantoprazol sodic sesquihidrat 45,150 mg).

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat gastrorezistent conține maltitol 76,85 mg și lecitină din soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent (comprimat)

Comprimate ovale de culoare galbenă cu dimensiuni de 10,3 x 5,5 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

- Esofagită de reflux

#### Adulți

- Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în asociere cu tratament antibiotic corespunzător la pacienți cu ulcere asociate cu infecție cu *H. pylori*.
- Ulcere gastrice și duodenale
- Sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni însoțite de hipersecreție acidă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### **Doze**

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

##### *Esofagita de reflux*

Un comprimat Zencopan 40 mg pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (crescută la 2 comprimate Zencopan 40 mg pe zi), în special în cazul în care alte tratamente nu au dat răspuns. De regulă, pentru tratamentul esofagitei de reflux este necesară o perioadă de tratament de 4 săptămâni. Dacă această perioadă nu este suficientă, vindecarea se va obține, în mod normal, în următoarele 4 săptămâni.

#### Adulți

*Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori (H. pylori) în asociere cu 2 antibiotice adecvate*

La pacienții cu infecție cu *H. pylori* și ulcere gastrice sau duodenale, microorganismul trebuie eradicat utilizând terapia asociată. Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale locale (de exemplu recomandările naționale) privind rezistența bacteriană și utilizarea și prescrierea adecvate a

medicamentelor antibacteriene. În funcție de rezistență, pot fi recomandate următoarele tratamente asociate pentru eradicarea *H. pylori*:

- a) un comprimat Zencopan 40 mg de două ori pe zi  
+ amoxicilină 1000 mg de două ori pe zi  
+ claritromicină 500 mg de două ori pe zi
- b) un comprimat Zencopan 40 mg de două ori pe zi  
+ metronidazol 400-500 mg (sau tinidazol 500 mg) de două ori pe zi  
+ claritromicină 250-500 mg de două ori pe zi
- c) un comprimat Zencopan 40 mg de două ori pe zi  
+ amoxicilină 1000 mg de două ori pe zi  
+ metronidazol 400-500 mg (sau tinidazol 500 mg) de două ori pe zi

În cadrul terapiei asociate pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*, cel de-al doilea comprimat de Zencopan 40 mg trebuie administrat cu o oră înainte de cină. De regulă, durata terapiei asociate este de 7 zile și poate fi prelungită cu încă 7 zile până la o durată totală de două săptămâni. În cazul în care, pentru asigurarea vindecării ulcerelor, este indicată prelungirea tratamentului cu pantoprazol, trebuie luate în considerare dozele recomandate pentru tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale.

Dacă terapia asociată nu reprezintă o opțiune, de exemplu dacă la testarea pentru *H. pylori* pacientul este negativ, următoarele recomandări pentru schema de tratament sunt valabile pentru monoterapia cu Zencopan 40 mg.

#### *Tratamentul ulcerului gastric*

Un comprimat Zencopan 40 mg pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (crescută la 2 comprimate Zencopan 40 mg pe zi), în special în cazul în care alte tratamente nu au dat răspuns. De regulă, pentru tratamentul ulcerelor gastrice este necesară o perioadă de tratament de 4 săptămâni. Dacă această perioadă nu este suficientă, vindecarea se va obține, de regulă, în următoarele 4 săptămâni.

#### *Tratamentul ulcerului duodenal*

Un comprimat Zencopan 40 mg pe zi. În anumite cazuri doza poate fi dublată (crescută la 2 comprimate Zencopan 40 mg pe zi), în special în cazul în care alte tratamente nu au dat răspuns. De regulă, ulcerul duodenal se vindecă în decurs de 2 săptămâni. Dacă această perioadă de 2 săptămâni nu este suficientă, vindecarea se va obține, în majoritatea cazurilor, în următoarele 2 săptămâni.

#### *Sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni însoțite de hipersecreție acidă*

Pentru tratamentul sindromului Zollinger-Ellison și a altor afecțiuni însoțite de hipersecreție acidă tratamentul trebuie inițiat cu doza zilnică de 80 mg (2 comprimate Zencopan 40 mg). Ulterior, doza poate fi crescută sau scăzută treptat după caz, în funcție de rezultatele măsurătorilor secreției acide. În cazul dozelor mai mari de 80 mg pe zi, doza trebuie administrată în doză prize. Doza administrată poate fi crescută temporar peste 160 mg dar durata tratamentului nu trebuie să depășească perioada de timp necesară controlării adecvate a acidității.

Durata tratamentului sindromului Zollinger-Ellison și altor afecțiuni însoțite de hipersecreție acidă nu este limitată și trebuie adaptată stării clinice.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienți cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol (1 comprimat gastrorezistent a 20 mg pantoprazol). Zencopan 40 mg nu trebuie utilizat în terapia asociată pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă deoarece până în prezent nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța Zencopan 40 mg în terapia asociată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Zencopan 40 mg nu trebuie utilizat în terapia asociată pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* la pacienți cu insuficiență renală deoarece până în prezent nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța Zencopan 40 mg în terapia asociată la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

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

#### *Copii și adolescenți*

Zencopan 40 mg nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta sub 12 ani din cauza datelor limitate privind siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă (vezi pct. 5.2).

### **Mod de administrare**

Administrare orală.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite și trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de apă, cu o oră înainte de masă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, benzimidazoli substituiți, arahide, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, valorile plasmatiche ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu pantoprazol, în special în cazul utilizării de lungă durată. În cazul în care valorile plasmatiche ale enzimelor hepatice cresc, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

#### Terapia asociată

În cazul terapiei asociate, trebuie respectate rezumatele caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

#### Malignități gastrice

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele malignităților gastrice și poate întârzia diagnosticul acestora. În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) sau în cazul în care se suspicionează sau este diagnosticat un ulcer gastric, trebuie exclusă prezența malignității.

Dacă, simptomele persistă în pofida tratamentului adecvat, trebuie avută în vedere efectuarea de investigații suplimentare.

#### Administrarea concomitentă cu inhibitori de protează HIV

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

#### Influențarea absorbției vitaminei B<sub>12</sub>

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni însoțite de hipersecreție acidă care necesită tratament de lungă durată, pantoprazolul similar altor medicamente care inhibă secreția acidă, poate să reducă absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (ciancobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu depozite scăzute de vitamina B<sub>12</sub> sau cu factori de risc pentru o absorbție scăzută de vitamina B<sub>12</sub> în cazul tratamentului de lungă durată sau în cazul în care sunt observate simptome clinice corespunzătoare.

#### Tratament de lungă durată

În cazul tratamentului de lungă durată, în special în cazul tratamentelor a căror durată depășește 1 an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

#### Infecții bacteriene gastro-intestinale

Tratamentul cu pantoprazol 40 mg poate să determine o creștere ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella* și *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 cele mai multe cazuri, timp de un an. Pot să apară manifestări grave de hipomagneziemie, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot debuta insidios și să fie trecute cu vederea. Hipomagneziemia poate duce la hipocalcemie și/sau hipokalemie (vezi pct. 4.8). La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagneziemia (și hipomagneziemia asociată cu hipocalcemie și/sau hipokalemie) s-a ameliorat după suplimentarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP. Pentru pacienții la care este de așteptat un tratament prelungit sau care iau IPP împreună cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea concentrației de magneziu în sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

#### Fracturi osoase

Inhibitorii pompei de protoni, mai ales dacă se utilizează în doze mari și pe perioade lungi (>1 an), pot crește modest riscul de fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale, mai ales la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul global de fracturi 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 în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamina D și calciu.

#### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Cu frecvență necunoscută, în asociere cu tratamentul cu pantoprazol, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES) care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor acestor reacții și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, pantoprazolul trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

#### 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 Zencopan 40 mg. 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.

#### 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 Zencopan 40 mg 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.

#### Excipienți cu efect cunoscut: lecitină de soia, maltitol și sodiu

Acest medicament conține lecitină din soia. Dacă pacientul este alergic la arahide sau soia, acest medicament nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, deci practic ”nu conține sodiu”.

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

##### Medicamente cu farmacocinetica absorbției dependentă de pH

Ca urmare a inhibării accentuate și de lungă durată a secreției acide gastrice, pantoprazolul poate interfera cu absorbția medicamentelor pentru care pH-ul gastric este un factor determinant important pentru biodisponibilitate în urma administrării pe cale orală, de exemplu unele antifungice de tip azoli cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente cum este erlotinibul.

##### Inhibitori de protează HIV

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

Dacă se consideră a fi inevitabilă administrarea concomitentă a inhibitorilor de protează HIV cu un inhibitor de pompă de protoni, se recomandă monitorizare clinică atentă (de exemplu încărcătura virală). Nu trebuie depășită o doză de 20 mg de pantoprazol pe zi. Poate fi necesară modificarea dozei inhibitorului de protează HIV.

##### Anticoagulante cumarinice (fenprocumonă sau warfarină)

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau valorile INR. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale valorii INR și ale timpului de protrombină la pacienții care au primit concomitent IPP și warfarină sau fenprocumonă. Creșterea valorilor INR și ale timpului de protrombină pot să ducă la sângerări anormale și chiar la deces. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă pot necesita monitorizare pentru creșterea valorilor INR și a timpului de protrombină.

##### Metotrexat

În timpul utilizării concomitente de doze mari de metotrexat (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 folosesc doze mari de metotrexat, de exemplu pentru tratamentul cancerelor sau al psoriazisului, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării de pantoprazol.

##### Alte studii de interacțiune

Pantoprazolul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic prin intermediul izoenzimelor citocromului P450. Calea metabolică principală este reprezentată de demetilarea pe calea CYP2C19, iar alte căi metabolice includ oxidarea pe calea CYP3A4.

Studiile de interacțiune cu medicamente care sunt, de asemenea, metabolizate pe aceste căi metabolice, cum sunt carbamazepina, diazepamul, glibenclamida, nifedipina și un contraceptiv oral care conține levonogestrel și etinilestradiol nu au evidențiat interacțiuni semnificative clinic.

Nu poate fi exclusă interacțiunea pantoprazolului cu alte medicamente sau substanțe care sunt metabolizate utilizând același sistem enzimatic. Rezultatele provenite dintr-o serie de studii de interacțiune au demonstrat că pantoprazolul nu influențează metabolizarea substanțelor active metabolizate pe calea izoenzimelor CYP1A2 (cum sunt cafeina, teofilina), CYP2C9 (cum sunt piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), CYP2D6 (cum este metoprololul), CYP2E1 (cum este alcoolul etilic) și nu influențează absorbția digoxinei legată de glicoproteina-P.

Nu au existat interacțiuni în cazul administrării concomitente cu antiacide.

Au fost efectuate, de asemenea, studii de interacțiune administrând concomitent pantoprazol cu anumite antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic.

##### Medicamente care inhibă sau induc CYP2C19

Inhibitorii CYP2C19 cum este fluvoxamina pot să crească expunerea sistemică la pantoprazol. Trebuie luată în considerare scăderea dozei la pacienții tratați pe termen lung cu doze mari de pantoprazol, sau la cei cu insuficiență hepatică.

Inductorii enzimatici care afectează CYP2C19 și CYP3A4 cum sunt rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot scădea concentrațiile plasmatice ale IPP care sunt metabolizate pe calea acestor sisteme enzimatic.

#### Interacțiuni medicament-teste de laborator

Au existat raportări de rezultate fals pozitive la unele teste din urină pentru depistarea tetrahidrocanabinol (THC) la pacienții cărora li s-a administrat pantoprazol. Trebuie luată în considerare o metodă alternativă de confirmare pentru a verifica rezultatele pozitive.

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

#### Sarcina

O cantitate moderată de date la femei gravide (între 300-1000 de rezultate ale sarcinilor) nu indică toxicitate malformativă sau fetoneonatală legată de pantoprazol. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat evitarea utilizării pantoprazolului în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat excreția pantoprazolului în laptele matern. Sunt disponibile informații insuficiente cu privire la excreția pantoprazolului în laptele uman, dar excreția în laptele uman a fost raportată. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născut/sugar. Prin urmare, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/nu începe tratamentul cu Zencopan 40 mg având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Zencopan 40 mg pentru femeie.

#### Fertilitatea

În studiile la animale nu au fost dovezi de afectare a fertilității în urma administrării de pantoprazol (vezi pct. 5.3).

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

Zencopan 40 mg nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse precum amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Dacă apar astfel de simptome, pacienții un trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Aproximativ 5% dintre pacienți pot prezenta reacții adverse la medicament (RAM).

În tabelul de mai jos sunt enumerate reacțiile adverse raportate pentru pantoprazol, clasificate utilizând următoarele frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru toate reacțiile adverse raportate din experiența după punerea pe piață a medicamentului nu este posibilă atribuirea niciunei frecvențe reacțiilor adverse și, ca urmare, acestea sunt menționate ca având „frecvență necunoscută”. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse la pantoprazol raportate în cadrul studiilor clinice și al experienței după punerea pe piață a medicamentului

Frecvență	Frecvențe	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
-----------	-----------	---------------------	------	-------------	--------------------------

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>					
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Agranulocitoză	Trombocitopenie Leucopenie Pancitopenie	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Hiperlipidemie și creșteri ale concentrației lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări ale greutateii corporale		Hiponatremie Hipomagnezie mie (vezi pct. 4.4) Hipocalcemie <sup>(1)</sup> ) Hipokaliemie <sup>(1)</sup> )
<b>Tulburări psihice</b>		Tulburări ale somnului	Depresie (și toate agravările)	Dezorientare (și toate agravările)	Halucinații Confuzie (în special la pacienții predispuși și agravarea acestor simptome în cazul existenței anterioare)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Cefalee Amețeli	Tulburări ale simțului gustativ		Parestezii
<b>Tulburări oculare</b>			Tulburări vizuale/vedere înțețoșată		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree Greață Vărsături Distensie abdominală și balonare Constipație Xerostomie Durere abdominală și disconfort			Colită microscopică
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (transaminaze, gama-GT)	Creșterea valorilor bilirubinemiei		Leziuni hepatocelulare, icter, insuficiență hepatocelulară

<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupecie cutanată tranzitorie/exantem/erupție Prurit	Urticarie Angioedem		Sindrom Stevens-Johnson; Sindrom Lyell (NET); Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS); Eritem polimorf; Fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4).
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)	Artralgie Mialgie		Spasme musculare <sup>(2)</sup>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>					Nefrită tubulo-interstițială (TIN) (cu posibilitate de evoluție către insuficiență renală)
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b>			Ginecomastie		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Astenie, fatigabilitate și stare generală de rău	Creștere a temperaturii corporale, edeme periferice		

<sup>1</sup>Hipocalcemia și/sau hipokalemia pot fi legate de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)

<sup>2</sup>Spasme musculare consecutive 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 se cunosc simptome ale supradozajului la om.

Expuneri sistemice la doze de până la 240 mg administrate intravenos în decurs de 2 minute au fost bine tolerate.

Deoarece pantoprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, nu este ușor dializabil. În caz de supradozaj cu semne clinice de intoxicație, nu se pot face recomandări terapeutice specifice în afară de tratamentul simptomatic și de susținere.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC02.

#### Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un benzimidazol substituit care inhibă secreția acidului clorhidric la nivel gastric prin blocarea specifică a pompelor de protoni de la nivelul celulelor parietale.

Pantoprazolul este convertit la forma sa activă, în mediul acid al celulelor parietale, unde inhibă enzima  $H^+/K^+$  ATP-ază, adică faza finală de producere a acidului clorhidric în stomac. Inhibarea este dependentă de doză și afectează atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă provocată. La majoritatea pacienților simptomele dispar în decurs de 2 săptămâni. Similar altor inhibitori ai pompei de protoni și inhibitori ai receptorilor  $H_2$ , tratamentul cu pantoprazol reduce aciditatea la nivelul stomacului și crește astfel gastrinemia proporțional cu reducerea acidității. Creșterea gastrinemiei este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de receptorul celular, poate inhiba secreția de acid clorhidric independent de stimularea cu alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este același, indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

#### Efecte farmacodinamice

Valorile gastrinemiei în condiții de repaus alimentar cresc la administrarea pantoprazolului. În cazul utilizării de scurtă durată nu depășesc, în majoritatea cazurilor, limita superioară a valorilor normale. În timpul tratamentului de lungă durată valorile gastrinemiei se dublează în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, numai în cazuri izolate se produce o creștere excesivă. Ca urmare, în timpul tratamentului de lungă durată se observă o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL) din stomac (hiperplazie simplă până la adenomatoidă). Cu toate acestea, conform studiilor efectuate până în prezent, formarea leziunilor preneoplazice (hiperplazie atipică) sau a tumorilor carcinoide gastrice observate în experimentele la animale (vezi pct. 5.3) nu au fost observate la om.

Având în vedere rezultatele studiilor la animale, nu poate fi exclusă complet influența tratamentului de lungă durată cu pantoprazol, de peste 1 an, asupra parametrilor endocrini tiroidieni.

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

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

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

Pantoprazolul se absoarbe rapid iar concentrația plasmatică maximă este atinsă chiar și după administrarea orală a unei doze unice de 40 mg. Concentrațiile plasmatică maxime de aproximativ 2-3

micrograme/ml se ating în medie la 2,5 ore după administrare și aceste valori rămân constante după administrări repetate.

Parametrii farmacocinetici nu variază după administrarea unei doze unice sau după administrări repetate. În intervalul de doze de 10 până la 80 mg, farmacocinetica pantoprazolului este liniară atât după administrare orală, cât și după administrare intravenoasă.

Biodisponibilitatea absolută a comprimatului a fost de aproximativ 77%. Consumul concomitent de alimente nu a influențat ASC, concentrația plasmatică maximă și, astfel, biodisponibilitatea. Consumul de alimente întârzie numai absorbția.

### Distribuție

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

### Metabolizare

Substanța activă este metabolizată aproape exclusiv la nivel hepatic. Calea metabolică principală este demetilarea prin intermediul izoenzimei CYP2C19 urmată de sulfoconjugare; o altă cale metabolică include oxidarea pe calea izoenzimei CYP3A4.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este aproximativ o oră iar clearance-ul este aproximativ 0,1 l/kg și oră. Au fost câteva cazuri de subiecți la care eliminarea a fost întârziată. Având în vedere legarea specifică a pantoprazolului de pompele de protoni de la nivelul celulelor parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu se corelează cu durata de acțiune mult mai lungă (inhibarea secreției acide).

Excreția renală reprezintă principala cale de eliminare (aproximativ 80%) a metaboliților pantoprazolului, restul eliminându-se prin materiile fecale. Principalul metabolit plasmatic, cât și urinar este demetil-pantoprazolul care este conjugat cu sulfat. Timpul de înjumătățire a metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este mult mai lung comparativ cu cel al pantoprazolului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă*

La aproximativ 3% din populația europeană lipsește o izoenzimă funcțională CYP2C19 și sunt numiți metabolizatori cu activitate enzimatică lentă. La aceste persoane metabolizarea pantoprazolului este catalizată probabil, în principal, de izoenzima CYP3A4. După administrarea unei doze unice de 40 mg pantoprazol, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă decât la subiecții la care izoenzima CYP2C19 este funcțională (metabolizatori cu activitate enzimatică extensivă). Valorile medii ale concentrațiilor plasmatică medii au fost mai mari cu aproximativ 60%. Aceste observații nu influențează dozele de pantoprazol.

#### Insuficiență renală

Nu se recomandă reducerea dozei atunci când pantoprazolul este administrat la pacienții cu insuficiență renală (incluzând pacienți care efectuează ședințe de dializă). Ca și în cazul subiecților sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al pantoprazolului este scurt. Numai cantități foarte mici de pantoprazol sunt dializate. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire plasmatică ușor prelungit (2-3 ore), eliminarea este totuși rapidă și, astfel, nu se produce acumulare.

#### Insuficiență hepatică

Deși 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 iar valorile ASC au crescut de 5-7 ori, concentrația plasmatică maximă a crescut numai ușor de 1,5 ori față de subiecții sănătoși.

#### Vârstnici

O ușoară creștere a ASC și  $C_{max}$  la voluntarii vârstnici comparativ cu cei mai tineri, nu prezintă, de asemenea, importanță clinică.

### Copii și adolescenți

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 20 sau 40 mg pantoprazol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, valorile ASC și  $C_{max}$  au fost cuprinse în intervalul valorilor observate la adulți.

După administrarea intravenoasă de doze unice de 0,8 sau 1,6 mg/kg pantoprazol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani, nu s-a observat o legătură semnificativă între clearance-ul pantoprazolului și vârstă sau greutate. Valorile ASC și volumului de distribuție au corespuns celor observate 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 studiile de carcinogenitate cu durata de doi ani la șobolani, s-au observat neoplasme neuroendocrine. În plus, s-au evidențiat papiloame cu celule scuamoase la nivelul porțiunii care continuă esofagul, lipsită de glande, a stomacului șobolanilor. Mecanismul care determină formarea de tumori carcinoide gastrice după administrarea benzimidazolilor substituiți a fost atent investigat și a dus la concluzia că este o reacție secundară la creșterea masivă a gastrinemei care apare la șobolan în timpul tratamentului de lungă durată cu doze mari. În studiile la rozătoare cu durata de doi ani s-a observat o creștere a numărului de tumori hepatice la șobolan și femele de șoareci, observație care s-a interpretat ca fiind cauzată de rata de metabolizare crescută a pantoprazolului la nivelul ficatului șobolanilor.

La un grup de șobolani cărora li s-a administrat cea mai mare doză (200 mg/kg) 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. Având în vedere că doza terapeutică la om este mică, nu se anticipează efecte nocive asupra tiroidei la om. În cadrul unui studiu peri-postnatal asupra funcției de reproducere, efectuat la șobolani, conceput în scopul evaluării dezvoltării osoase, au fost observate semne de toxicitate la pui (mortalitate, greutate corporală medie mai redusă, creștere medie mai redusă a greutății corporale și creștere osoasă redusă) la expuneri ( $C_{max}$ ) de aproximativ 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om. Până la finalul fazei de recuperare, parametrii osoși au fost similari în toate grupurile, iar greutățile corporale au prezentat de asemenea o tendință de reversibilitate după o perioadă de recuperare fără administrarea medicamentului. Mortalitatea crescută a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de înțărare (vârsta până la 21 zile), ceea ce se estimează că ar corespunde vârstei de până la 2 ani la sugari. Relevanța acestei constatări pentru 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.

Investigațiile au indicat lipsa semnelor de afectare a fertilității sau a efectelor teratogene. Traversarea placentei a fost studiată la șobolan și s-a observat că aceasta crește odată cu vârsta gestațională. Ca urmare, concentrația de pantoprazol la fetus este ușor crescută la puțin timp înainte de naștere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Maltitol (E 965)

Crospovidonă

Carmeloză sodică

Carbonat de sodiu anhidru (E 500)

Stearat de calciu

#### Film

Alcool polivinilic  
Talc (E 553b)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350  
Lecitină din soia (E 322)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Carbonat de sodiu anhidru (E 500)  
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil 1:1 (dispersie 30%)  
Trietilcitrat (E 1505)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din OPA/Al/PVC-Al  
Blistere din PVC/PE/PVDC-Al

### Mărimi de ambalaj

14, 28, 56, 84, 90 (doar pentru Republica Cehă) și 98 comprimate gastrorezistente.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

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

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10  
Republica Cehă

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

9384/2016/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

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

Data primei autorizări - Martie 2011  
Reînnoire Autorizație - Octombrie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2026