

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZENCOPAN 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pantoprazol 40 mg ( sub formă de sesquihidrat de sodiu).  
Cantitatea de substanță activă după reconstituire este de 4 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pudră liofilizată de culoare albă până la aproape albă cu aspect poros.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

ZENCOPAN este indicat la adulți pentru tratamentul:

- Esofagitei de reflux.
- Ulcerului gastric și duodenal.
- Sindromului Zollinger-Ellison și alte stări hipersecretorii patologice.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

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

Administrarea intravenoasă de ZENCOPAN este recomandată numai dacă administrarea orală nu este adecvată. Sunt disponibile date cu privire la utilizarea intravenoasă timp de până la 7 zile. De aceea, imediat ce tratamentul pe cale orală este posibil, tratamentul cu pantoprazol intravenos trebuie întrerupt și înlocuit cu pantoprazol 40 mg pe cale orală.

#### Doze

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

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

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

Pentru controlul pe termen lung al sindromului Zollinger-Ellison și al altor stări hipersecretorii patologice pacienții trebuie să-și înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80 mg pantoprazol. Ulterior, doza poate fi ajustată prin creșterea sau reducerea acesteia, în funcție de necesități, utilizându-se ca reper măsurătorile secreției de acid gastric. În cazul dozelor zilnice de peste 80 mg, acestea trebuie

împărțite și administrate în două prize în fiecare zi. Este posibilă o creștere temporară a dozei la peste 160 mg de pantoprazol, dar aceasta nu trebuie aplicată pe perioade mai lungi decât este necesar pentru controlul corespunzător al acidității.

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării ZENCOPAN 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. De aceea, ZENCOPAN 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 poate fi făcută nicio recomandare cu privire la doze.

#### Mod de administrare

Soluția gata de utilizare este reconstituită cu 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Pentru instrucțiuni privind reconstituirea vezi pct. 6.6. Soluția reconstituită poate fi administrată direct sau poate fi administrată după amestecarea cu 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de glucoză 55 mg/ml (5%).

După reconstituire, soluția trebuie utilizată în termen de 12 ore.

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, substituenți cu 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 oricărui simptom de alarmă (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 simptomele persistă în ciuda unui tratament adecvat trebuie efectuate investigații suplimentare.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă enzimele hepatice trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului. În cazul în care concentrația serică de enzime hepatice crește, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct.4.2).

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

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

#### *Infecții gastrointestinale cauzate de bacterii*

Tratamentul cu ZENCOPAN poate conduce la un risc ușor sporit de infecții gastrointestinale cauzate de bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

#### *Hipomagneziemie*

S-a raportat 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 debut insidios și pot fi trecute cu vederea. Hipomagneziemia poate duce la hipocalcemie și/sau hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La pacienții cei mai afectați, în majoritatea cazurilor, simptomele de hipomagneziemie (și hipomagneziemie asociată hipocalcemie și/sau hipokaliemie) s-au ameliorat după începerea tratamentului cu magneziu și încetarea administrării de IPP.

În cazul pacienților la care se anticipează un tratament de lungă durată sau al celor cărora li se administrează IPP împreună cu digoxină sau alte medicamente care pot determina apariția hipomagneziemiei (de exemplu diuretice), profesioniștii 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 osoase*

Administrarea de medicamente inhibitoare de pompă de protoni, în special în doze mari și pe perioade îndelungate (> 1 an), poate crește moderat 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 trebuie să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

#### *Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)*

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă leziunile apar, în special pe suprafețele de piele expuse la soare, și dacă sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să caute ajutor medical imediat, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu ZENCOPAN. Apariția LECS după un tratament prealabil cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul apariției LECS în cadrul administrării altor inhibitori de pompă de protoni.

#### *Interferențe cu testele de laborator*

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu ZENCOPAN 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.

#### Excipienți

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

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

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

Din cauza inhibării puternice și de durată a secreției de acid gastric, pantoprazolul poate interfera cu absorbția altor medicamente unde pH-ul gastric este un factor important al biodisponibilității orale, de exemplu unele antifungice azolice cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente cum este erlotinibul.

#### *Inhibitori de protează anti-HIV*

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

Dacă această combinație de inhibitori de protează anti-HIV cu inhibitori de pompă de protoni este considerată absolut necesară, atunci se recomandă monitorizare clinică atentă (cum ar fi încărcătura virală). Nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol. Doza de inhibitor de protează anti-HIV poate necesita ajustare.

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

Administrarea concomitentă a pantoprazolului cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonei sau INR (International normalised ratio). Totuși au fost raportate cazuri de creștere a INR-ului și a timpului de protrombină la pacienți care au primit IPP concomitent cu warfarină sau fenprocumonă. Creșterile INR-ului și a timpului de protrombină poate duce la sângerare anormală și chiar deces. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă pot necesita monitorizarea creșterii INR-ului și a timpului de protrombină.

#### *Metotrexat*

Au fost raportate concentrații sanguine crescute de metotrexat la unii pacienți la care s-au utilizat concomitent doze mari de metotrexat (de exemplu 300 mg) și inhibitori de pompă de protoni. Prin urmare, în cazurile unde este utilizată o doză mare de metotrexat, spre exemplu cancer și psoriazis, poate fi necesar să fie luată în considerare o întrerupere temporară a tratamentului cu pantoprazol.

#### *Alte studii privind interacțiunile*

Pantoprazolul este metabolizat extensiv la nivelul ficatului, prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450. Principala cale de metabolizare este demetilarea de către CYP2C19, iar printre celelalte căi de metabolizare se numără oxidarea de către CYP3A4.

Studiile de interacțiune cu medicamente metabolizate pe aceste căi, cum este carbamazepina, diazepamul, glibenclamida, nifedipina și contraceptivele orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol nu au indicat interacțiuni semnificative clinic.

Nu poate fi exclusă interacțiunea dintre pantoprazol și alte medicamente sau componente, care sunt metabolizate de același sistem enzimatic.

Rezultatele unei serii de studii privind interacțiunile au demonstrat că pantoprazolul nu afectează metabolizarea substanțelor active metabolizate de CYP1A2 (cum sunt cafeina, teofilina), CYP2C9 (cum sunt piroxicamul, diclofenacul, naproxenul), CYP2D6 (cum este metoprololul), CYP2E1 (cum este etanolul) sau nu interferează cu absorbția digoxinei asociată cu glicoproteina P.

Nu au fost semnalate niciun fel de interacțiuni cu antiacidele administrate concomitent.

Au fost, de asemenea, realizate studii de interacțiune la administrarea concomitentă a pantoprazolului cu anumite antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu au fost observate niciun fel de interacțiuni relevante clinic.

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

Inhibitorii de CYP2C19, cum este fluvoxamina, pot crește expunerea sistemică la pantoprazol. Trebuie luată în considerare reducerea dozei la pacienții tratați cu doze mari de pantoprazol, perioade lungi de timp, sau la pacienții cu insuficiență hepatică.

Inductorii enzimatici care afectează CYP2C19 și CYP3A4, cum este rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatice a IPP care sunt metabolizați prin aceste sisteme enzimatic.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Un număr moderat de date la femeile gravide (între 300-1000 rezultate ale sarcinilor) nu indică nicio toxicitate malformativă sau fetoneonatală la ZENCOPAN.

Studiile la animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, este preferabil a se evita utilizarea ZENCOPAN în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat excreția de pantoprazol în laptele matern. Nu există informații suficiente privind excreția pantoprazolului în laptele uman dar a fost raportată excreția în laptele matern uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. De aceea o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea terapiei/abținerea de la terapia cu ZENCOPAN trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei cu ZENCOPAN pentru mamă.

##### Fertilitatea

În urma studiilor la animale nu a existat nicio evidență a afectării fertilității după administrarea de pantoprazol (vezi pct. 5.3).

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

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

Se estimează că aproximativ 5% dintre pacienți vor prezenta reacții adverse la acest medicament (RAM).

În tabelul de mai jos sunt enumerate reacțiile adverse raportate pentru pantoprazol, prezentate în următoarea ordine a frecvenței: 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  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu se poate efectua o estimare pe baza datelor disponibile). Pentru toate reacțiile adverse raportate din experiența ulterioară punerii pe piață, nu este posibilă o ordonare după frecvență și de aceea 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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă				
	Frecvență				
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologi			Agranulocitoză	Thrombocitopenie Leucopenie	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă				
	Frecvență				
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
ce și limfatic				Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemii și creșteri ale nivelului de lipide (trigliceride, colesterol); Modificări ale greutateii corporale		Hiponatrimie Hipomagnezemie (vezi pct. 4.4); Hipocalcemie <sup>(1)</sup> ; Hipopotasemie <sup>1)</sup>
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Depresie (și toate simptomele de agravare asociate)	Dezorientare (și toate simptomele de agravare asociate)	Halucinații; Confuzie (în special la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor simptome în cazul preexistenței)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, Amețeală	Modificări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere / vedere încețoșată		
Tulburări gastrointestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; Greață/ vărsături; Distensie abdominală și balonare; Constipație Senzatie de gură uscată; Durere și disconfort în zona abdominală			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Concentrații serie crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze, $\gamma$ -GT)	Creșterea bilirubinemiei		Leziuni hepatocelulare; Icter; Insuficiență hepatocelulară
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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă				
	Frecvență				
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
					(vezi pct. 4.4); Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculoschelietice și ale țesutului conjunctiv		Fractură de șold, fractură radiocarpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	Artralgie; Mialgie		Spasm muscular <sup>(2)</sup>
Tulburări renale și urinare					Nefrită interstițială (cu posibilă progresie către insuficiență renală)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboflebită la locul de injectare	Astenie, oboseală și stare generală de rău	Creșterea temperaturii corporale; Edem periferic		

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

<sup>(2)</sup> Spasm muscular ca o consecință a tulburării electrolitice

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

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

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun simptom de supradozaj la om. Dozele de până la 240 mg administrate intravenos într-un interval de 2 minute au fost bine tolerate. Deoarece pantoprazolul este legat în proporție mare de proteinele plasmatiche, acesta nu este ușor dializabil. În caz de supradoză cu semne clinice de intoxicație, în afară de tratament simptomatic și suportiv, pot fi făcute recomandări terapeutice specifice.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: Medicamente pentru tulburări legate de aciditate, inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC02

#### Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un substitut al benzimidazolului care inhibă secreția de acid hidrocloric în stomac prin blocarea specifică asupra pompelor de protoni ale celulelor parietale.

Pantoprazolul este transformat în forma sa activă în mediul acid din jurul celulelor parietale unde va inhiba enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPază, adică etapa finală a producției de acid clorhidric din stomac. Inhibarea este dependentă de doză și afectează atât secreția bazală cât și pe cea stimulată de acid. La majoritatea pacienților, eliminarea simptomelor are loc în termen de 2 săptămâni. Ca și în cazul altor inhibitori de pompă de protoni și al inhibitorilor receptorilor H<sub>2</sub>, 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 enzimă distal 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 a jeun cresc sub influența pantoprazolului. La utilizarea pe termen scurt, în majoritatea cazurilor aceste valori nu depășesc limita superioară normală. În timpul unui tratament pe termen lung, nivelurile de gastrină se dublează, în cele mai multe cazuri. Cu toate acestea, o mărire excesivă apare numai în cazuri izolate. Ca urmare, în timpul unui tratament de lungă durată o creștere ușoară spre moderată a numărului de celule endocrine (ECL) din stomac se constată într-un număr mic de situații (de la hiperplazie simplă la hiperplazie adenomatoasă). Totuși, conform studiilor efectuate până în prezent, nu a fost constatată formarea de precursori carcinoizi (hiperplazie atipică) sau carcinoizi gastrici la om, după cum s-a descoperit în cadrul experimentelor efectuate în model animal (vezi pct. 5.3.).

Conform rezultatelor studiilor efectuate la animale, nu se poate exclude influența unui tratament de lungă durată cu pantoprazol, de peste un an, asupra parametrilor endocrin ai tiroidei.

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

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Farmacocinetică generală

Farmacocinetica nu variază după administrarea unei doze unice sau repetate. În intervalul de dozare 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 final 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 a eliminării nu este corelat cu o durată de acțiune mult mai lungă (inhibarea secreției de acid).

Eliminarea renală reprezintă principala cale de excreție (aproximativ 80 %) pentru metaboliții pantoprazolului, restul fiind excretat prin fecale. Principalul metabolit existent atât în ser, cât și în urină, este desmetilpantoprazolul, care este conjugat cu sulfatul. Timpul de înjumătățire al principalului metabolit (aproximativ 1,5 h) nu este cu mult mai mare decât cel al pantoprazolului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Metabolizatori lenți*

Aproximativ 3 % din populația europeană prezintă un deficit funcțional al enzimei CYP2C19 și aceste persoane au fost identificate ca metabolizatori lenți. La acești pacienți, metabolizarea pantoprazolului este catalizată probabil în principal de CYP3A4. După administrarea unei doze unice de pantoprazol de 40 mg, aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii lenți decât la subiecții cu enzima CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). 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 cărora le se efectuează dializă). Ca și în cazul subiecților sănătoși, timpul de înjumătățire al pantoprazolului este scurt și în această situație. Pantoprazolul va fi dializat numai în cantități foarte reduse. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire întârziat într-o proporție moderată (2 – 3 h), excreția este totuși rapidă și astfel nu are loc acumularea.

#### *Insuficiență hepatică*

Cu toate că, pentru pacienții cu ciroză hepatică (clasele Child A și B) valorile timpului de înjumătățire cresc până la 7 - 9 h și valorile ASC se măresc cu un coeficient cuprins între 5 - 7, concentrația serică maximă este doar ușor mărită cu un coeficient de 1,5 în comparație cu subiecții sănătoși.

#### *Vârstnici*

O ușoară creștere a valorilor ASC și  $C_{max}$  la voluntarii în vârstă față de subiecții mai tineri nu este nici ea relevantă din punct de vedere clinic.

#### *Copii și adolescenți*

După administrarea unor doze unice intravenoase 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 farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În cadrul unor studii cu durată de 2 ani privind carcinogenitatea efectuate la șobolani au fost identificate neoplasme neuroendocrine. În plus, în prestomacul șobolanilor s-au găsit papiloame cu celule scuamoase. Mecanismul care duce la formarea carcinoizilor gastrici prin benzimidazoli substituiți a fost investigat cu atenție și duce la concluzia că aceasta este o reacție secundară la nivelurile extrem de ridicate de gastrină serică care apar la șobolan în timpul tratamentului cronic cu doze mari. În timpul studiilor cu durată de doi ani efectuate pe rozătoare s-a observat un număr ridicat de tumori hepatice la șobolan și la femelele de șoarece și au fost interpretate ca fiind rezultatul unei rate metabolice înalte a pantoprazolului în ficat.

S-a observat o ușoară creștere a modificărilor neoplastice ale tiroidei în grupul șobolanilor care au primit cea mai mare doză (200 mg/kg). Incidența acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol în descompunerea tiroxinei în ficatul șobolanului. Nu sunt așteptate efecte secundare asupra glandei tiroide, deoarece doza terapeutică la om este scăzută.

Într-un studiu de reproducere peri-postnatal la șobolan, conceput pentru a evalua dezvoltarea osoasă, au fost observate semne de toxicitate la pui (mortalitate, greutate corporală medie mai mică, creștere medie mai mică în greutate corporală 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, tendința spre reversibilitate după o perioadă de recuperare fără medicamente. Creșterea mortalității a fost raportată numai la puii de șobolan înainte de înțarcare (până la vârsta de 21 de zile), care se estimează că 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 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 dovezi cu privire la fertilitate redusă sau efecte teratogenice.

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 înainte de naștere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu ale medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul nedeșfăcut: 2 ani.

După reconstituire, sau reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică a utilizării a fost demonstrată pentru 12 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, intervalele și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie în mod normal să depășească 12 ore la nu mai mult de 25°C.

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
A se păstra flaconul în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului reconstituit și/sau diluat vezi pct. 6.3.

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

Flacon din sticlă transparentă tip I, cu dop de cauciuc clorobutilic de culoare gri, sigilat cu capsă de aluminiu.

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

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

O soluție gata de utilizare este realizată prin injectarea a 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul care conține pulberea. Aspectul medicamentului după reconstituire este acela al unei soluții transparente, incoloră sau de culoare ușor gălbuie. Această soluție poate fi administrată direct sau poate fi administrată după amestecarea cu 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu o soluție injectabilă de glucoză 55 mg/ml (5%). Trebuie folosite pentru diluție recipiente din sticlă sau plastic.

După reconstituire sau reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică a utilizării a fost demonstrată pentru 12 ore la o temperatură de 25° C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat intervalele și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

ZENCOPAN nu trebuie reconstituit sau amestecat cu alți solvenți în afară de cei specificați.

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

Conținutul flaconului este destinat exclusiv pentru o 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.

Pungi de plastic pentru reconstituire: Pungi de perfuzie de tip policină și dop cu răsucire pentru diluție.  
Dimensiuni de ambalaj: 1, 10, 50 flacoane.

## **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**

14525/2022/01-03

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

Data primei autorizări: Iulie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2022