

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Apazol A 20 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka želučanootporna tableta sadrži 20 mg pantoprazola (u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka želučanootporna tableta sadrži 38,425 mg maltitola i 0,345 mg sojinog lecitina (vidjeti dio 4.4)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta

Žuta, ovalna tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Apazol A 20 mg je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi iznad 12 godina za:

- simptomatsku gastroezofagealnu refluksnu bolest.
- dugotrajno liječenje i profilaksu recidiva refluksnog ezofagitisa

Apazol A 20 mg je indiciran za primjenu u odraslih za:

- prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR (vidjeti dio 4.4).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

*Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina*

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Preporučena doza je jedna želučanootporna tableta Apazol A 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za 2 do 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeća 4 tjedna. Kad se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola jednom dnevno prema potrebi. Prelazak na kontinuiranu terapiju je opravdan ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajno liječenje preporučena doza održavanja je jedna želučanootporna tableta Apazol A 20 mg dnevno, koja se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ukoliko dođe do recidiva. Za takve

slučajeva postoji i Apazol A 40 mg. Nakon saniranja recidiva doza se ponovno može smanjiti na jednu tabletu Apazola A 20 mg dnevno.

#### *Odrasli*

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR.

Preporučena doza je jedna želučanootporna tableta Apazol A 20 mg dnevno.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba dati dnevnu dozu veću od 20 mg pantoprazola (vidjeti dio 4.4).

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 5.2).

##### *Stariji bolesnici:*

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Apazol A 20 mg nije preporučljivo davati djeci mlađoj od 12 godina (vidjeti dio 5.2).

##### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete se ne smiju žvakati niti lomiti i mora ih se progutati cijele s vodom jedan sat prije obroka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, supstituirane benzimidazole, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se tijekom liječenja pantoprazolom redovito pratiti jetrene enzime, naročito kod dugotrajne primjene. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

##### Istodobna primjena sa NSAR

Primjenu lijeka Apazol A 20 mg za prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) se mora ograničiti samo na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR i imaju povećani rizik razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik se mora procijeniti na temelju individualnih čimbenika rizika, poput visoke životne dobi (> 65 godina), anamneze gastičkog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta.

##### Želučana malignost

Simptomatski odgovor na terapiju pantoprazolom može maskirati simptome želučane malignosti i odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak težine, opetovano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa, mora se isključiti moguća malignost.

Ako simptomi potraju unatoč primjerenom liječenju, bolesnika treba uputiti na daljnje pretrage.

#### Istodobna primjena s inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija apsorpcija ovisi o kiselom intragastričnom pH, poput atazanavira, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5).

#### Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili povećanim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

#### Dugotrajno liječenje

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji, naročito duljoj od godine dana, moraju biti pod redovitim nadzorom.

#### Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Liječenje lijekom Apazol A 20 mg može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

#### Hipomagnezemija

Teška hipomagnezemija rijetko je prijavljena u bolesnika koji su bili liječeni inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8.). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija (kao i hipokalcemija i/ili hipokalemija povezana s hipomagnezijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagneziju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

#### Frakture

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

#### Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne, prijavljene su povezano s primjenom pantoprazola s nepoznatom učestalošću (vidjeti dio 4.8).

Za vrijeme propisivanja lijeka, bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti radi pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje pantoprazolom i razmotriti zamjensko liječenje.

#### Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Apazol A 20 mg. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

#### Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Apazolom A potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

#### Maltitol

Ovaj lijek sadrži maltitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Sojin lecitin

Ovaj lijek sadrži sojin lecitin. Bolesnici alergični na kikiriki ili soju ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po želučanootpornoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Lijekovi s pH-ovisnom farmakokinetikom apsorpcije

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može utjecati na apsorpciju lijekova za koje je želučani pH važna odrednica oralne bioraspodjelivosti, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itakonazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

#### Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija apsorpcija ovisi o kiselom intragastričnom pH, poput atazanavira, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspodjelivosti (vidjeti dio 4.4).

Ako se procijeni da je istodobna primjena inhibitora HIV proteaze s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa). Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno. Dozu inhibitora HIV proteaze možda će biti potrebno prilagoditi.

#### Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istodobna primjena pantoprazola s varfarinom ili fenprokumonom nije utjecala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR (engl. *International Normalised Ratio*). Međutim, zabilježeni su slučajevi povećanog INR-a i protrombinskog vremena kod bolesnika koji su istodobno primjenjivali inhibitore protonske pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanje INR-a te produljenje protrombinskog vremena mogu dovesti do abnormalnog krvarenja te čak i smrti. Kod bolesnika koji se liječe pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom preporučuje se praćenje INR-a i protrombinskog vremena.

#### Metotreksat

Prijavljeno je da se kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe u nekih bolesnika povećava razina metotreksata. Zbog toga u slučajevima gdje se

primjenjuju visoke doze metotreksata, kao na primjer kod karcinoma i psorijaze, treba voditi računa o mogućem privremenom prekidu terapije pantoprazolom.

#### Ostala ispitivanja interakcija

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimatskog sustava. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putovi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

U ispitivanjima interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimatskim sustavom, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etilenestradiol, nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Interakcije pantoprazola s drugim lijekovima ili spojevima, koji se metaboliziraju istim enzimatskim sustavom, ne mogu se isključiti.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam djelatnih tvari koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (primjerice kofein, teofilin), CYP2C9 (primjerice piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (primjerice metoprolol), CYP2E1 (primjerice etanol), te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nisu zabilježene interakcije tijekom istodobnog davanja antacida.

Ispitivanja interakcija su također provedena kod istodobne primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

#### Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19 poput fluvoksamina mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazolu. Smanjenje doze može se razmotriti kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji visokim dozama pantoprazola ili kod bolesnika s jetrenim oštećenjem.

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4, poput rifampicina i gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu smanjiti plazmatske koncentracije inhibitora protonske pumpe koji su metabolizirani preko ovih enzimatskih sustava.

#### Utjecaj lijeka na rezultate laboratorijskih testova

Prijavljeni su lažno pozitivni rezultati testova probira urina na tetrahidrokanabinol (THC) u bolesnika koji su primali pantoprazol. Za provjeru pozitivnih rezultata potrebno je razmotriti alternativnu potvrdnu metodu.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Umjerena količina podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoće) ne pokazuje malformacije ili fetalno/neonatalnu toksičnost pantoprazola.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu Apazola A 20 mg tijekom trudnoće.

### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko iako je izlučivanje u majčino mlijeko zabilježeno i kod ljudi. Rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Stoga se pri odlučivanju o prekidu

dojenja ili prekidu/suzdržavanju od terapije lijekom Apazol A 20 mg mora uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Apazol A 20 mg za majku.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze oštećenja plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pantoprazol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mogu se javiti nuspojave poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi na strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave.

U tablici u nastavku nuspojave pantoprazola su razvrstane po sljedećim kategorijama učestalosti: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takve nuspojave navedene pod „nepoznata“ učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Česte ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje česte ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetke ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ )	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Organski sustav					
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Agranulocitoza	Trombocito- penija, Leukopeni- ja, Pancitopeni- ja	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povišenja lipida (triglicerida, kolesterola), promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija, hipomagnezija [vidjeti dio 4.4.], hipokalcemija <sup>1</sup> , hipokalemija <sup>1</sup>
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijen- tiranost (i pogoršanje	Halucinacije, konfuzija (posebno u predisponiranih

Učestalost Organski sustav	Česte ( $\geq 1/100$ i <1/10)	Manje česte ( $\geq 1/1000$ i <1/100)	Rijetke ( $\geq 1/10\ 000$ i <1/1000)	Vrlo rijetke (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				iste)	bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamućen vid		
Poremećaji probavnog sustava	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobroćud- ni)	Dijareja, mučnina / povraćanje, abdominalna distenzija i nadutost, konstipacija, suhoća usta, bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transamina- za, $\gamma$ -GT)	Povišenje bilirubina		Oštećenje jetre, žutica, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa / egzantem, pruritus	Urtikarija, angioedem		Stevens- Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN), reakcija preosjetljivosti na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), multiformni eritem, fotoosjetljivost, subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.),
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio	Artralgija, mialgija		Spazam mišića <sup>2</sup>

Učestalost Organski sustav	Česte (≥1/100 i <1/10)	Manje česte (≥1/1000 i <1/100)	Rijetke (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetke (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
vezivnog tkiva		4.4)			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućnošću progresije u zatajenje bubrega)
Poremećaji reproduktivn og sustava i dojki			Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature, periferni edem		

<sup>1)</sup> Hipokalcemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezemije

<sup>2)</sup> Spazam mišića kao posljedica poremećaja elektrolita

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja kod čovjeka nisu poznati.

Doze do 240 mg primijenjene su intravenski tijekom 2 minute i podnošljivost je bila dobra. Kako se pantoprazol opsežno veže na proteine, ne dijalizira se lako.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatskog i suportivnog liječenja, nema specifičnih preporuka za liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe

ATK oznaka: A02BC02

#### Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica inhibira izlučivanje kloridne kiseline u želucu.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama, gdje inhibira enzim H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azu, odnosno završnu fazu u proizvodnji kloridne kiseline u želucu.

Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika nestanak simptoma se postiže unutar dva tjedna. Kao i liječenje s drugim inhibitorima protonske



pumpe i antagonistima H<sub>2</sub> receptora, liječenje s pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalne razini staničnih receptora, može inhibirati lučenje kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

#### *Farmakodinamički učinci*

Vrijednosti gastrina na tašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene, te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo pretjerano povećanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga je u malom broju slučajeva tijekom dugoročne terapije uočeno blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričkih karcinoida kakvi su utvrđeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3) nije zabilježeno kod ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (duljeg od godine dana) na endokrine parametre štitnjače, prema rezultatima ispitivanja na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 1-1,5 µg/ml prosječno se postiže oko 2 do 2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon uzastopnog uzimanja.

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednostruke ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu i stoga na bioraspoloživost. Istodobnim uzimanjem hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije.

### Distribucija

Vežanje pantoprazola za proteine seruma iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 l/kg.

### Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 sat) nije značajno dulji od onog pantoprazola.

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Spori metabolizatori*

Oko 3% euroljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo sporim metabolizatorima. Kod tih pojedinaca se metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon davanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) je bila otprilike 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog utjecaja na doziranje pantoprazola.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i bolesnike na dijalizi) ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme (2-3 h), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do nakupljanja.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 3 do 6 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,3 u odnosu na zdrave ispitanike.

##### *Stariji bolesnici*

Manje povećanje AUC i  $C_{max}$  kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe također nije klinički značajno.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nakon uzimanja jedne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola u djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i  $C_{max}$  su bili u granicama vrijednosti kao i kod odraslih. Nakon intravenske primjene jedne doze od 0.8 ili 1.6 mg/kg pantoprazola u djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumske razine gastrina koje se javlja u štakora pri kroničnoj primjeni visokih doza. Tijekom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre kod štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.

U skupini štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg) primijećen je blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači. Pojava takvih neoplazmi povezana je s pantoprazolom izazvanim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, štetni učinak na štitnjaču se ne očekuje.

U peri-postnatalnom ispitivanju reprodukcije štakora, čiji cilj je bio ocijeniti utjecaj na razvoj kosti, znakovi toksičnosti na potomstvo (mortalitet, smanjena prosječna tjelesna težina, smanjen prosječni porast tjelesne težine i smanjen rast kostiju) primijećeni su kod izloženosti ( $C_{max}$ ) otprilike dva puta veće od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka, parametri vezani za kosti bili su slični između ispitivanih skupina, a tjelesne težine su također imale trend prema reverzibilnosti nakon perioda oporavka (bez primjene lijeka). Povećani mortalitet bio je prijavljen samo u mladunčadi štakora prije odvikavanja od majčinog mlijeka (do 21 dana starosti) što otprilike odgovara ljudskoj dojenčadi u dobi do 2 godine. Značaj ovog nalaza na pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju na štakorima s malo manjim dozama (3 mg/kg) nije bilo neželjenih događaja, u usporedbi s malim dozama (5 mg/kg) iz ovog ispitivanja.

Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak.

Prodiranje kroz placentu je istraživano na štakorima i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga neposredno prije rođenja kod fetusa raste koncentracija pantoprazola.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### *Jezgra tablete*

maltitol (E965)

krospovidon vrste B

karmelozanatrij

natrijev karbonat, bezvodni (E500)

kalcijev stearat

#### *Ovojnica tablete*

poli(vinilni alkohol)

talk (E553b)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350

sojin lecitin (E322)

željezov oksid, žuti (E172)

natrijev karbonat, bezvodni (E500)

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1

trietilcitrat (E1505)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

Za Alu-Alu blister: 4 godine.

Za HDPE bočice: 3 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice lijek treba upotrijebiti u roku od 3 mjeseca.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Alu-Alu blisteri  
HDPE bočice sa PP zatvaračem i sredstvom za sušenje.

### **Veličine pakiranja:**

5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100 želučanootpornih tableta (blister pakiranja)

15, 30, 60, 100 želučanootpornih tableta (HDPE bočice)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-759820752

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

18.02.2015./16.08.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28.02.2024.