

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Zipantola 20 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 želučanootporna tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Zipantola 20 mg želučanootporne tablete su žute, ovalne, bikonveksne tablete glatke površine, dimenzija 8 mm x 5,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Zipantola je indicirana za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi iznad 12 godina za:

- Simptomatsku gastroezofagealnu refluksnu bolest
- Dugotrajno liječenje i profilaksu recidiva refluksnog ezofagitisa.

Zipantola je indicirana 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 od 12 i više godina*

##### Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Preporučena doza je jedna tableta Zipantola 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za 2-4 tjedna. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeća četiri tjedna terapije. Kada se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno prema potrebi („on-demand“). Povratak na redovitu 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 tableta Zipantola 20 mg dnevno, što se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ako dođe do recidiva. Za takve slučajeve postoji Zipantola 40 mg. Nakon saniranja recidiva, doza se ponovno može smanjiti na 20 mg pantoprazola.

*Odrasli*

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

Preporučena doza je jedna tableta Zipantola 20 mg dnevno.

### **Posebne skupine:**

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost pantoprazola u djece u dobi do 12 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre dnevna doza ne smije prijeći 20 mg pantoprazola (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagoditi dozu.

#### *Stariji bolesnici*

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagoditi dozu.

#### Način primjene

Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti, već se trebaju progutati cijele s vodom jedan sat prije obroka.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je redovno praćenje jetrenih enzima tijekom liječenja pantoprazolom, a osobito tijekom dugotrajne primjene. U slučaju porasta razine jetrenih enzima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

#### *Kombinirano liječenje*

U slučaju kombiniranog liječenja, potrebno je pridržavati se sažetka opisa svojstava lijeka odgovarajućih lijekova.

#### *Istodobna primjena sa NSAR*

Primjena Zipantola 20 mg tableta u prevenciji gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) se mora ograničiti samo na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje sa NSAR i u kojih postoji povećani rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik treba procijeniti na temelju individualnih čimbenika rizika, poput starije životne dobi (>65 godina), anamneze želučanog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta.

#### *Maligniteti želuca*

Simptomatski odgovor na pantoprazol može prikriti simptome raka želuca i može odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni 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*

Istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze poput atazanavira ili nelfinavira čija je apsorpcija ovisna o pH se ne preporučuje, zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti tih lijekova (vidjeti dio 4.5.). Ukoliko se procijeni da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa). Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno. Možda je potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

#### *Utjecaj na apsorpciju vitamina B<sub>12</sub>*

Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B<sub>12</sub> (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. Ova se činjenica mora uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zaliham ili sa rizičnim faktorima za smanjenu apsorpciju vitamina B<sub>12</sub> tijekom dugotrajnog liječenja ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B<sub>12</sub>.

#### *Dugotrajno liječenje*

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

#### *Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama*

Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Liječenje s pantoprazolom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama poput *Salmonelle*, *Campylobacteria* i *C. difficile*.

#### *Hipomagnezemija*

Prijavljena je teška hipomagnezemija u bolesnika koji su inhibitorima protonske pumpe, kao što je pantoprazol, bili liječeni 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. U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija 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 hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

#### *Rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice*

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 (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)*

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) povezane s liječenjem pantoprazolom, a koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pomno pratiti na moguću pojavu istih.

U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti zamjenske terapijske opcije.

*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 Zipantola. 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 Zipantolom 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.

### **Pomoćne tvari**

*Natrij*

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

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

Ispitivanja 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 zabilježila klinički značajne interakcije.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam djelatnih tvari koje 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 istodobne primjene antacida.

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

*Učinak pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova*

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itraconazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

*Inhibitori HIV proteaze*

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o pH, poput atazanavira ili nelfinavira, zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti lijekova za liječenje HIV-a i utjecati na njihovu djelotvornost (vidjeti dio 4.4.).

*Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)*

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježene interakcije pri istodobnoj primjeni fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet je zabilježeno nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a tijekom istodobne primjene tih lijekova. Zbog toga se kod bolesnika

koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr fenprokumon ili varfarin) preporučuje nakon početka, završetka ili tijekom neredovite primjene pantoprazola kontrolirati protrombinsko vrijeme, odnosno INR.

#### Metotreksat

Prijavljeno je da se kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe u nekih bolesnika povećala razina metotreksata. Zbog toga u slučajevima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, kao na primjer kod karcinoma i psorijaze, treba razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

#### Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama

U bolesnika koji su primali pantoprazol zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u nekim probirnim pretragama urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrdne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

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

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Pantoprazol se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pantoprazolom.

#### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeko. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko i kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Pri odlučivanju o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije pantoprazolom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije pantoprazolom za majku.

#### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije zabilježeno smanjenje plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti dio 5.3.).

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

Pantoprazol umjereno 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 sa 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 česte ( $\geq 1/10$ ); 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). 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  Organski sustav	Učestalost				
	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija; Pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povećanje razine lipida (triglicerida, kolesterola); Promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; Hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4.); Hipokalcemija <sup>(1)</sup> ; Hipokalemija <sup>(1)</sup>
Psijijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; Konfuzija (osobito u predisponiranih 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 (dobročudni)	Dijareja; Mučnina / povraćanje; Abdominalna distenzija i nadutost; Konstipacija; Suhoća usta; Bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, $\gamma$ -GT)	Povišenje bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; Žutica; Hepatocelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa / Egzantem; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom (TEN); Reakcija na lijek s

					eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); Erythema multiforme; Fotoosjetljivost; Subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.).
Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgija; Mialgija		Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog 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>Hipokalcijemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijeme (vidjeti dio 4.4)

#### 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi predoziranja kod čovjeka nisu poznati.

Intravenozne doze do 240 mg primijenjene su tijekom 2 minute i pokazale su dobru podnošljivost. Budući da se pantoprazol u velikoj mjeri veže na bjelančevine, ne dijalizira se lako.

U slučaju predoziranja s kliničkim simptomima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, nema specifičnih preporuka za liječenje.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti; inhibitori protonske pumpe, ATK oznaka: A02B C02

#### Mehanizam djelovanja

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

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim  $H^+/K^+-ATP$ -azu, tj. završnu fazu proizvodnje klorovodične kiseline u želucu. Inhibicija ovisi o dozi i utječe kako na bazalno, tako i na stimulirano lučenje kiseline. U većine bolesnika simptomi nestaju u roku od 2 tjedna.

Kao i liječenje s drugim inhibitorima protonske pumpe i antagonistima  $H_2$  receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećanje razina gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzim distalno od razine staničnih receptora, može utjecati na lučenje klorovodične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je isti kako pri oralnoj tako i pri intravenskoj primjeni.

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.

#### Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natašte se povećavaju pri liječenju pantoprazolom. Kod kratkotrajne primjene, u većini slučajeva ne prelaze uobičajenu gornju granicu. Tijekom dugotrajnog liječenja razine gastrina se udvostručuju u većini slučajeva. Do pretjeranog povećanja, međutim, dolazi samo u izoliranim slučajevima. To dovodi do blagog ili umjerenog povećanja broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu u manjem broju slučajeva tijekom dugotrajnog liječenja (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, u skladu s do sada provedenim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipična hiperplazija) ili karcinoida želuca, koji su zabilježeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.), nije zabilježeno u ljudi.

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

## **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  $\mu\text{g/ml}$  prosječno se postiže oko 2 – 2,5 h 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, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenozne primjene.

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na površinu ispod krivulje (AUC) i maksimalnu koncentraciju ( $C_{\text{max}}$ ) u serumu, pa stoga ni na bioraspoloživost. Pri istodobnom uzimanju hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije ( $t_{\text{lag}}$ ).

#### Distribucija

Vežanje pantoprazola na bjelančevine u serumu je otprilike 98%. Volumen distribucije je oko 0,15 l/kg.

#### Biotransformacija

Pantoprazol se skoro 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 se uglavnom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak u stolici. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije mnogo duže od poluvremena eliminacije pantoprazola.

### Posebne populacije 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*

Ne preporučuje se smanjivati dozu kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (npr. u bolesnika na dijalizi). Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme eliminacije je kratko. Samo se vrlo male količine pantoprazola mogu dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umjereno odgođeno poluvrijeme eliminacije (2-3 h), ipak se brzo izlučuje te ne dolazi do akumulacije.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Iako su vrijednosti poluvremena eliminacije povećane na 3 do 6 h, a vrijednosti AUC-a za 3-5 puta u bolesnika s cirozom jetre (klase A i B prema Childu) u odnosu na zdrave ispitanike, najviše koncentracije u serumu su samo blaže povećane 1,3 puta u odnosu na zdrave ispitanike.

#### *Starije osobe*

Manje povećanje AUC-a i  $C_{max}$  u starijih zdravih ispitanika u odnosu na mlađe nije klinički relevantno.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nakon primjene pojedinačne oralne doze 20 ili 40 mg pantoprazola kod djece starosti između 5 i 16 godina AUC i  $C_{max}$  su bili u rasponu koji je odgovarao kod odraslih. Nakon primjene pantoprazola u pojedinačnoj intravenskoj dozi od 0,8 ili 1,6 mg/kg kod djece između 2 i 16 godina, nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i starosti odnosno težine. AUC i volumen raspodjele su bili u skladu s podacima kod 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 dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima pronađene su neuroendokrine neoplazme. Osim toga, u jednom su ispitivanju pronađeni papilomi skvamoznih stanica u predželucu štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastičkih 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 dvogodišnjeg ispitivanja na glodavcima, zabilježen je povećani broj tumora jetre u štakora i ženki miševa. Taj se nalaz tumači velikom brzinom metabolizma pantoprazola u jetri.

Manje povećanje neoplastičnih promjena štitnjače zabilježeno je u skupini štakora koja je primala najveću dozu (200 mg/kg) tijekom dvogodišnjeg ispitivanja. Pojava tih neoplazmi povezana je s promjenama koje

uzrokuje pantoprazol u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Budući da je terapijska doza u ljudi mala, ne očekuju se nuspojave vezane uz štitnjaču.

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivne toksičnosti u štakora, dizajniranom u svrhu ocjene razvoja kostiju, znakovi toksičnosti kod potomaka (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i promjene u koštanim parametrima) zabilježeni su pri izloženostima ( $C_{max}$ ) približno 2x većima od kliničke izloženosti. Do kraja faze oporavka (bez primjene lijeka), koštani parametri (dužina kostiju i mineralizacija) bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna težina je pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost zabilježena je samo u mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), što je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za kliničku primjenu u trudnoći, tijekom dojenja i u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak niti zabilježeno smanjenje plodnosti. U ispitivanju prodiranja pantoprazola kroz placentu provedenom na štakorima 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:

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
manitol  
celuloza, mikrokristalična  
kroskarmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Ovojnica:

hipromeloza  
trietilcitrat  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30-postotna disperzija  
željezov oksid, žuti (E172)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju na temperaturi ispod 30°C.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 želučanootpornih tableta u Al-Al blisteru, u kutiji.

28 želučanootpornih tableta u Al-Al perforiranom blisteru s jediničnim dozama, u kutiji.

56 želučanootpornih tableta u Al-Al blisteru, u kutiji.

56 želučanootpornih tableta u Al-Al perforiranom blisteru s jediničnim dozama, u kutiji.

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**

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

HR-H-638648222

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

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2005.  
Datum posljednje obnove: 20. srpnja 2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30. listopada 2023.