

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ZOLTEX 40 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

ZOLTEX 40 mg tablete su žute boje, duljine oko 12 mm, širine oko 6 mm te debljine oko 4 mm, glatke površine, ovalnog oblika, bikonveksne tablete obložene sa želučanootpornom ovojnicom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

ZOLTEX je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi iznad 12 godina za:

- liječenje refluksnog ezofagitisa.

ZOLTEX je indiciran za primjenu u odraslih za:

- eradikaciju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u kombinaciji s primjerenom antibiotskom terapijom u bolesnika s ulkusima izazvanima s *H. pylori*
- liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa
- liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina*

##### Refluksni ezofagitis

Preporučena doza je jedna tableta lijeka ZOLTEX 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može udvostručiti (do 2 tablete ZOLTEX 40 mg na dan). Za liječenje refluksnog ezofagitisa obično je potrebna terapija u trajanju od 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže tijekom sljedeća četiri tjedna terapije.

*Odrasli*

##### Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji s dva prikladna antibiotika

Kod bolesnika sa želučanim i duodenalnim ulkusom kod kojih je dokazana prisutnost *H. pylori* potrebno je kombinacijom lijekova postići eradikaciju bakterije. U obzir se moraju uzeti važeće lokalne smjernice

H A L M E D
23 - 11 - 2022
ODOBRENO

(npr. nacionalne preporuke) u pogledu bakterijske rezistencije i odgovarajuće upotrebe i propisivanja antibakterijskih lijekova. Ovisno o rezistentnosti, za eradikaciju *H. pylori* mogu se preporučiti sljedeće kombinacije:

a) dva puta dnevno jedna tableta ZOLTEX 40 mg  
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina  
+ dva puta dnevno 500 mg klaritromicina

b) dva puta dnevno jedna tableta ZOLTEX 40 mg  
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)  
+ dva puta dnevno 250-500 mg klaritromicina

c) dva puta dnevno jedna tableta ZOLTEX 40 mg  
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina  
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola).

U trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije druga tableta lijeka ZOLTEX 40 mg se mora uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Trojna terapija se općenito primjenjuje tijekom sedam dana i može se produžiti tijekom sljedećih 7 dana, do najviše dva tjedna. Ako je za cijeljenje ulkusa potrebna daljnja terapija pantoprazolom, mora se razmotriti uzimanje doze preporučene za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa.

Ako trojna terapija nije opcija, odnosno ako su kod bolesnika testovi za *H. pylori* negativni, primjenjuju se sljedeće smjernice za doziranje ZOLTEX 40 mg monoterapije:

#### Liječenje želučanog ulkusa

Jedna tableta lijeka ZOLTEX 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (dvije tablete lijeka ZOLTEX 40 mg dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija želučanog ulkusa se u pravilu primjenjuje tijekom 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se obično postiže kroz sljedeća 4 tjedna.

#### Liječenje duodenalnog ulkusa

Jedna tableta lijeka ZOLTEX 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (dvije tablete lijeka ZOLTEX 40 mg dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija duodenalnog ulkusa se u pravilu primjenjuje tijekom 2 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se postiže kroz sljedeća 2 tjedna gotovo kod svih bolesnika.

#### Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja mora se započeti s dnevnom dozom od 80 mg (2 tablete lijeka ZOLTEX 40 mg). Zatim se doza može prema potrebi povećati ili smanjiti rukovodeći se mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Doze veće od 80 mg dnevno mora se podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola dnevno je moguće, ali takvu dozu ne treba primjenjivati dulje nego je potrebno za adekvatnu kontrolu kiseline.

Trajanje liječenja kod Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških antisekretornih stanja nije ograničeno i mora ga se prilagoditi kliničkim potrebama.

#### 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 doza ne smije prijeći 20 mg pantoprazola na dan (jedna tableta od 20 mg pantoprazola). Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, ZOLTEX se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega. Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, ZOLTEX se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

#### Način primjene

Kroz usta. Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i mora ih se progutati čitave 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*

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.).

#### *Trojna terapija*

U slučaju trojne terapije potrebno je proučiti Sažetke opisa svojstava lijekova koji se koriste u kombinaciji.

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 jer liječenje pantoprazolom može ublažiti simptome i može odgoditi postavljanje dijagnoze.

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

#### *Istodobna primjena s atazanavirom*

Istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.). Ukoliko se procijeni da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa) u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno.

#### *Utjecaj na apsorpciju vitamina B12*

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima, 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.

#### *Interferencija s laboratorijskim testovima*

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom ZOLTEX 40 mg tablete 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 protonске pumpe.

#### *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 protonске pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Liječenje lijekom ZOLTEX može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *C. difficile*.

#### *Hipomagnezemija*

Prijavljena je teška hipomagnezemija u bolesnika koji su inhibitorima protonске 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 protonске pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonске 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 protonске pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

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

Inhibitori protonске 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 protonске 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.

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

Inhibitori protonске 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 ZOLTEX. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonске pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonске pumpe.

#### *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 putevi 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 druge lijekove

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, itrakonazola, posakonazola i dugih 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 utjecaja na njihovu djelotvornost (vidjeti dio 4.4.).

#### Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježene interakcije kod istodobne primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet je zabilježeno nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a nakon 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

Istodobna primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može kod nekih bolesnika povećati razinu metotreksata. Stoga je u uvjetima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma i psorijaze, potrebno razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

## **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 za ljude nije poznat. ZOLTEX se ne smije koristiti u trudnoći osim ako to nije neophodno.

### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi terapije lijekom ZOLTEX mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom ZOLTEX 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. Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja i glavobolja, koje se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

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 "nepoznato".

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	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Agranulocitoza	Trombocitopenija, leukopenija; pancitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			Hiperlipidemije i povećanje razine lipida (triglicerida, kolesterola); promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; hipomagnezija (vidjeti dio 4.4.); hipokalcemija povezana s hipomagnezijom; hipokalemija

Učestalost / Organski sustav	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznato
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; konfuzija (posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja; omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
<b>Poremećaji oka</b>			Smetnje vida / zamućen vid		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	Dijareja, mučnina, povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, $\gamma$ -GT)	Povišenje bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Izbijanje osipa, egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom; Erythema multiforme; fotoosjetljivost; subakutni kožni eritematozni lupus (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4)	Artralgija; mialgija		Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					Intersticijski nefritis (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			Ginekomastija		



Učestalost / Organski sustav	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

#### 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**

Nisu poznati simptomi predoziranja u ljudi.

Doze lijeka primijenjene intravenski sve do 240 mg tijekom 2 minute dobro se podnose.

Pantoprazol se u velikoj mjeri veže za proteine plazme, tako da se ne može odstraniti iz organizma dijalizom.

U slučaju predoziranja, kada su prisutni klinički znakovi intoksikacije, pored simptomatske i potporne terapije, drugih terapijskih preporuka nema.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

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

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti; 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  $H^+/K^+-ATP$ -azu, odnosno završnu fazu produkcije 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 liječenja.

Kao i liječenje drugim inhibitorima protonske pumpe i antagonistima  $H_2$  receptora, liječenje 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.

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 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 gastičkih 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.

## **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 2–3 mikrogram/ml prosječno se postiže oko 2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon uzastopnog uzimanja. Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednokratne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, farmakokinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primjene. Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na AUC i maksimalnu koncentraciju u serumu, odnosno na bioraspoloživost. Istodobnim uzimanjem hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije ( $t_{lag}$ ).

### 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 vežanja 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 eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulje od onog pantoprazola.

### Posebne populacije bolesnika

#### *Spori metabolizatori*

Oko 3% Europljana 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 smanjenje doze pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, uključujući bolesnike na dijalizi. Kao i u zdravih osoba, poluvrijeme eliminacije pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme eliminacije (2-3 sata), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 7 do 9 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,5 u odnosu na zdrave ispitanike.

#### *Starije osobe*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Nakon uzimanja jedne oralne doze od 20 mg 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 mg/kg 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 dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. 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 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 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:

manitol (E421)  
krospovidon  
natrijev karbonat, bezvodni  
hidroksipropilceluloza  
kalcijev stearat

#### Ovojnica 1:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
propilenglikol

#### Ovojnica 2:

metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina  
trietilcitrat  
talk

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (4x7) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica

<b>H A L M E D</b>
23 - 11 - 2022
<b>ODOBRENO</b>

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

HR-H-570307196

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

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. ožujka 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23. studenoga 2022.

<b>H A L M E D</b>
<b>23 - 11 - 2022</b>
<b>ODOBRENO</b>